

(19)



(11) EP 0 963 981 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
12/15/1999 Bulletin 1999/50

(51) Int. Cl.:⁶ C07D 307/79, C07D 333/54,
C07D 307/80, C07D 333/56,
C07D 209/08, C07D 409/04,
A61K 31/34

(21) Application number: 99401251.6

(22) Date of filing: 5/25/1999

(84) Designated contracting states:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT
LI LU MC NL PT SE
Extension states:
AL LT LV MK RO SI

(72) Inventors:
• Charpentier, Bruno
06410 Biot (FR)
• Nedoncelle, Philippe
06130 Grasse (FR)

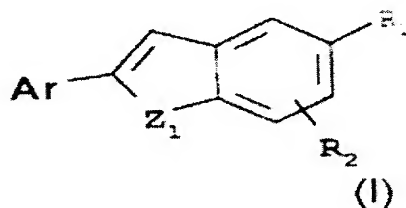
(30) Priority: 6/12/1998 FR 9807438

(71) Applicant: Galderma Research & Development,
S.N.C.
06560 Valbonne (FR)

(74) Representative: Tezier Herman, Béatrice
L-OREAL-DPI
6 rue Bertrand Sincholle
92585 Clichy Cédex (FR)

(54) Aromatic heterocyclic biaryl compounds, pharmaceutical and cosmetic compositions containing them, and uses

(57) The invention relates to new aromatic heterocyclic biaryl compounds which present as a general formula (I):



as well as the use of these compounds in pharmaceutical compositions for use in human or veterinary medicine (particularly dermatological, rheumatic, respiratory, cardiovascular, and ophthalmologic conditions) or in cosmetic compositions.

EP 0 963 981 A1

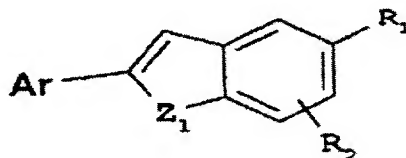
Printed by Jouve, 75001 PARIS (FR)

Description

[0001] The invention relates to aromatic heterocyclic biaryl compounds as new and useful industrial products. It also relates to the use of these new compounds in pharmaceutical compositions for use in human or veterinary medicine, or in cosmetic compositions.

[0002] The compounds of the invention have a pronounced activity in the fields of cell differentiation and proliferation, and have applications in the topical and systemic treatment of dermatological (and other) conditions related to keratinization disorders, conditions with an inflammatory and/or immunoallergic component, and hyperproliferation of tissues of ectodermal origin (skin, epithelium, etc.) whether benign or malignant. These compounds can also be used in the treatment of diseases involving degeneration of connective tissue, for combating photo-induced and/or chronological aging of the skin, and for treating tissue repair disorders. They have a particular application in ophthalmology, in the treatment of corneal diseases. The compounds of the invention can also be used in cosmetic compositions for body and hair care.

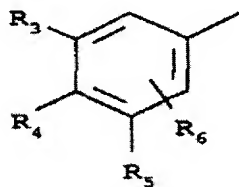
[0003] The invention relates to compounds which can be represented by the following general formula (I):



I

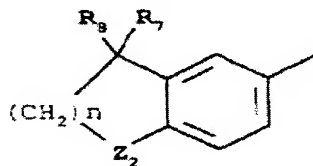
wherein:

Ar represents a radical selected from among the radicals of the following formulas (II)-(IV):



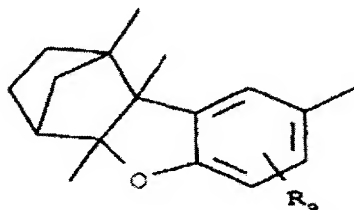
II

R₃, R₄, R₅, and R₆ having the significances given below,



III

n, Z₂, R₇, and R₈ having the significances given below,



IV

and R₉ having the significance given below,

Z₁ represents an atom of oxygen, sulfur or the radical NR',
R' having the significance given below,

Z₂ represents C(R₇R₈), O, NR', S, SO, or SO₂,
R₇, R₈, R' having the significances given below,

R₁ represents
(i) a radical -CH₃,
(ii) a radical -(CH₂)_m-O-R₁₀
(iii) a radical -CH₂-O-CO-R₁₁
(iv) a radical -(CH₂)_x-CO-R₁₂
(v) a radical -(CH₂)_x-CO-OR₁₃

R₁₀, R₁₁, R₁₂ and R₁₃, m, x and t having the significances given below,

R₂ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a linear or branched alkoxy radical of 1 to 20 carbon atoms, or a radical -O-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃,

R₃ and R₅, which may be identical or different, represent a hydrogen atom, an alkyl radical, or a cycloalkyl radical, with the following conditions:

- R₃ and R₅ cannot both simultaneously represent a hydrogen atom,
- when R₃ or R₅ represents a adamantyl radical then Z₁ is not an oxygen atom,

R₄ represents a radical -O-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃, a radical -(Y)_q-(CH₂)_s-R₁₄, a radical -(CH₂)_z-Y-(CH₂)_s-R₁₄, or a radical -CH=CH-(CH₂)_w-R₁₄,

Y and R₁₄ having the significances given below,

q, z, s, w, which may be identical or different, having the significances given below,

R₆ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a linear or branched alkoxy radical of 1 to 20 carbon atoms, or a radical -O-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃,

R₇ and R₈, which may be identical or different, represent a lower alkyl radical,

R₉ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a linear or branched alkoxy radical of 1 to 20 carbon atoms, or a radical -O-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃,

R₁₀ represents a hydrogen or a lower alkyl radical,

R₁₁ represents a lower alkyl radical,

R₁₂ represents a hydrogen atom, a lower alkyl radical or a radical -N(R'',R'''),
R'' and R''' having the significances given below,

R₁₃ represents a hydrogen atom, a linear or branched alkyl radical of 1 to 20 carbon atoms, an alkenyl radical, a mono or polyhydroxyalkyl radical,

R₁₄ represents a radical selected from among:

- (i) a hydrogen atom
- (ii) a lower alkyl radical,
- (iii) an alkenyl radical,
- (iv) an alkynyl radical,
- (v) a cycloaliphatic radical having 3 to 6 carbon atoms,
- (vi) a mono or polyhydroxyalkyl radical, with optional methoxy, acetoxy or acetonide protection of the hydroxyl groups,
- (vii) a CO-R₁₂ radical
- (viii) a COO-R₁₃ radical,
- (ix) a hydroxyl radical, an O-R₁₅ or O-CO-R₁₅ radical, on the condition that R₄ represents the radical -(Y)_q-(CH₂)_s-R₁₄ where q is equal to 0,

Y and R₁₅ having the significances given below,
q and s having the significances given below,

R₁₅ represents a lower alkyl radical,

R' represents a hydrogen atom, a lower alkyl radical, or a protecting group for the amine function,

R'' and R''', which may be identical or different, represent a hydrogen atom, a lower alkyl radical, a mono or polyhydroxyalkyl radical, or R'' and R''' together form a heterocycle,

Y represents S, O or S(O)_t,
t having the significance given below,

m represents a whole number which can assume a value of 0 to 2,
n represents a whole number which can assume the value of 1 or 2,
q represents a whole number which can assume the value of 0 or 1,
s represents a whole number which can assume a value of 0 to 12,
t represents a whole number which can assume a value of 0 to 3,
w represents a whole number which can assume a value of 0 to 10,
x represents a whole number which can assume a value of 0 to 2,
z represents a whole number which can assume the value of 1, 2 or 3.

[0004] The invention also concerns the optical or geometric isomers of said compounds of formula (I) as well as their salts.

[0005] When the compounds of the invention exist in the form of salts obtained by addition of a base, these are salts of an alkali or alkaline earth metal, of zinc, or of an organic amine.

[0006] When the compounds exist in the form of salts obtained by addition of an acid, these are pharmaceutically or cosmetically acceptable salts obtained by addition of a mineral acid or organic acid, in particular hydrochloric, sulfuric, acetic, citric, fumaric, hemisuccinic, maleic, and mandelic acid.

[0007] In the present invention, by lower alkyl radical it is meant a linear or branched radical having from 1 to 6 carbon atoms and, preferably, methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl and tert-butyl radicals.

[0008] By alkyl radical it is meant a linear or branched radical having from 1 to 20 carbon atoms possibly substituted by one or more halogen atoms and preferably methyl, ethyl, isopropyl, butyl, tert-butyl and hexyl radicals.

[0009] By alkenyl radical it is meant a linear or branched radical having from 1 to 20 carbon atoms comprising one or more double bonds.

[0010] By alkynyl radical it is meant a linear or branched radical having from 1 to 20 carbon atoms comprising one or more triple bonds.

Of the halogen atoms, an atom of fluorine, chlorine or bromine is preferred.

[0011] By protecting group for the amino function, it is meant the corresponding groups described in "Protecting groups in organic synthesis" by T.W. Greene, Ed. by John Wiley and Sons (1981), and preferably a formamide, acetamide, chloroacetamide, trifluoroacetamide or benzyloxycarbonyl group.

[0012] By cycloalkyl radical, it is meant a cyclic or polycyclic alkane radical comprising from 1 to 10 carbon atoms, optionally substituted by:

- one or more halogen atoms

and/or

- one or more hydroxyl radicals.

Preferably the cycloalkyl radical is an adamantyl radical or a 1-methylcyclohexyl radical.

[0013] By monohydroxyalkyl radical, it is meant a radical having from 1 to 6 carbon atoms, particularly a 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl or 3-hydroxypropyl radical.

[0014] For the linear or branched alkoxy radicals of 1 to 20 carbon atoms, radicals of 1 to 9 carbon atoms are preferred, particularly methoxy, propyloxy, pentyloxy, and heptyloxy radicals.

[0015] By polyhydroxyalkyl radical, it is meant a radical comprising from 1 to 6 carbon atoms and from 1 to 5 hydroxyl groups, such as the 2-3-dihydroxypropyl, 2,3,4-trihydroxybutyl, or 2,3,4,5-tetrahydroxypentyl radicals or a pentaerythritol residue.

[0016] By heterocycle, it is preferably meant a piperidino, morphelino, pyrrolidino or piperazino radical, optionally substituted at position 4 by a C₁-C₆ alkyl radical or a mono or polyhydroxyalkyl radical as defined above.

[0017] By cycloaliphatic radical having from 3 to 6 carbon atoms, it is preferably meant a cyclopropyl radical or a cyclohexyl radical.

[0018] Of the compounds concerned by the present invention, particularly representative are the following:

- Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylate,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid,
- Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylate,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylic acid,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-indolecarboxylic acid,
- Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-indolecarboxylate,
- 2-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-trimethyl-1,4-methano-dibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophene-5-carboxylic acid,
- Methyl 2-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-trimethyl-1,4-methano-dibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophene-5-carboxylate,
- 2-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-trimethyl-1,4-methano-dibenzofuran-8-yl)-benzo(b)furan-5-carboxylic acid,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-methoxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-methoxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylic acid,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-n-propyloxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylic acid,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-n-propyloxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-n-heptyloxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid,

[0019] In the present invention, the preferred compounds of formula (I) are those for which at least one, and preferably all, of the following conditions are met:

- R₁ is a radical -(CH₂)_x-CO-R₁₂ or -(CH₂)_x-CO-O-R₁₃
- R₂ is a hydrogen
- Z₁ is an atom of oxygen or sulfur
- Ar is chosen from among the radical IV in which:

- R₉ is an atom of hydrogen

or the radical III in which:

- Z₂ is a radical C(R₇, R₈)
- n=2

[0020] Another object of the invention is the processes for preparing compounds of formula (I), particularly according to the reaction schemes given in figures 1 and 2.

[0021] Thus the compounds of general formula (I) can be obtained (figure 1) by the method of type A.

[0022] This method consists of a derivative (V) having an alcohol, thiol, or amine function, reacting with an aromatic derivative having an activated carboxylic function (VI), with Ar having the significance described in the general formula (I).

[0023] The intermediate compound obtained VII then undergoes a radical bromination reaction to result in derivative VIII.

[0024] After a reaction in the presence of a triarylphosphine or trialkylphosphite, the resulting derivatives are aromatized in a base medium. The base can be an alkali metal carbonate or hydroxide such as lithium hydroxide or potassium carbonate, an alkali metal hydride (sodium hydride), an alkali metal alcoholate (sodium methylate) or a tertiary amine (DBU, diazabicycloundecene) or an alkali amide (lithium diisopropylamide).

[0025] The compounds of general formula (I) can also be obtained (figure 2) by the method of type B.

[0026] In this method, the derivatives are obtained by a one-pot reaction between an activated form of the aromatic carboxylic acid VI and an aromatic derivative of formula IX containing an alcohol, thiol or amino function in the ortho position of a bromide group of methyltriphenylphosphonium. This reaction is conducted in the presence of a tertiary amine such as triethylamine.

[0027] The products of general formula (I) obtained in this manner can serve as starting materials in the production of other compounds of general formula (I). These products are obtained according to conventional synthesis methods employed in chemistry, such as those described in "Advanced Organic Chemistry" by J. March; John Wiley and Sons, 1985.

[0028] For example, functional modifications of the R₁ group can be made as indicated below:

carboxylic acid	-> ester
ester	-> carboxylic acid
acid	-> acid chloride
acid chloride	-> amide
acid	-> amide
acid	-> alcohol
alcohol	-> aldehyde
amide	-> amine
thiol	-> thioether
thioether	-> sulfoxide
thioether	-> sulfone
sulfonic acid	-> sulfonic ester
sulfonic acid	-> sulfonamide
sulfinic acid	-> sulfinic ester

[0029] The compounds of general formula (I) present an agonistic or antagonist activity towards the expression of one or more biological markers in the F9 embryonic mouse teratocarcinoma cell differentiation test (Skin Pharmacol. 3, p. 256-267, 1990) and/or towards the differentiation of human keratinocytes in vitro (Skin Pharmacol. 3, p. 70-85, 1990). These tests show the activities of compounds in the domains of differentiation and proliferation. Activity can also be measured in cellular transactivation assays with the

aid of recombinant RAR receptors, according to the method of B.A. Bernard et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, 1992, vol. 186, 977-983.

[0030] Another object of the invention are medicinal applications of the compounds of formula (I) as described above.

[0031] The compounds of the invention are particularly well-suited for the following fields of therapy:

1) For treating dermatological conditions associated with a keratinization disorder concerning differentiation and proliferation, particularly for treating acne vulgaris, comedonal and polymorphic acne, rosacea, nodulocystic acne, acne conglobata, senile acne, and secondary acne such as solar acne, acne medicamentosa, or occupational acne.

2) For treating other types of keratinization disorders, particularly ichthyosis, ichthyosiform conditions, Darier's disease, palmoplantar keratoderma, leukoplakia and leukoplakic conditions, and cutaneous or mucosal (oral) lichen.

3) For treating other dermatological conditions associated with a keratinization disorder with an inflammatory and/or immunoallergic component and, particularly, all forms of psoriasis whether cutaneous, mucosal, or ungual, and even psoriatic arthritis, or cutaneous atopy such as eczema or respiratory atopy, or gingival hypertrophy; the compounds can also be used to treat certain inflammatory conditions which do not exhibit any keratinization disorders.

4) For treating any dermal or epidermal proliferations whether benign or malignant, whether or not they are viral in origin, such as verruca vulgaris, verruca plana, and epidermodysplasia verruciformis, oral or florid papillomatoses and proliferations which may be induced by ultraviolet radiation, especially in the case of basal cell and prickle cell epithelioma.

5) For treating other dermatological disorders such as bullous dermatoses and collagen diseases.

6) For treating certain ophthalmologic disorders, especially corneal diseases.

7) For repairing or combating skin aging, whether photo-induced or chronological, or for reducing pigmentation and actinic keratosis, or any disorders associated with actinic or chronological aging.

8) For preventing or curing stigma from epidermal and/or dermal atrophy induced by local or systemic corticosteroids, or any other form of cutaneous atrophy.

9) For preventing or treating cicatrisation or wound healing disorders or for preventing or repairing striae.

10) For combating disorders of the sebaceous function such as acne-related seborrhea or simple seborrhea.

11) For the treatment or prevention of cancerous or precancerous states, particularly promyelocytic leukemia.

12) For the treatment of inflammatory conditions such as arthritis.

13) For the treatment of any condition of viral origin, whether cutaneous or systemic.

14) For the prevention or treatment of alopecia.

15) For the treatment of dermatological or systemic conditions which include an immunological component.

16) For the treatment of conditions of the cardiovascular system such as arteriosclerosis.

[0032] In the fields of therapy mentioned above, it is advantageous to employ the compounds of the invention in combination with other retinoids, with RXR receptor ligands, with derivatives of D vitamins, with corticosteroids or estrogens, in association with anti-oxidants, with α -hydroxy or α -keto acids or their derivatives, or with potassium channel blockers.

[0033] By RXR receptor ligand, it is meant either 9-cis retinoic acid or a synthetic analog binding to these RXR.

[0034] By D vitamins or their derivatives, it is meant for example the derivatives of vitamin D₂ or D₃ and especially 1,25-dihydroxyvitamin D₃.

[0035] By anti-free radicals, it is meant for example α -tocopherol, Superoxide Dismutase, Ubiquinol, or certain metal chelating agents.

[0036] By α -hydroxy or α -keto acids or their derivatives, it is meant for example lactic, malic, citric, glycolic, mandelic, tartaric, glyceric, or ascorbic acids, or derivatives of salicylic acid, as well as their salts, amides, or esters.

[0037] By potassium channel blockers, it is meant for example Minoxidil (2,4-diamino-piperidino-pyrimidine-3-oxide) and its derivatives.

[0038] Another object of the invention is medicinal compositions comprising at least one compound of formula (I) as defined above, one of its optical or geometric isomers, or one of its salts.

[0039] Therefore another object of the invention is a new medicinal composition, intended in particular for the treatment of the abovementioned conditions, which comprises, in a pharmaceutically acceptable carrier, at least one compound of formula (I), one of its optical or geometric isomers, or one of its salts.

[0040] The administration of the compounds of the invention can be done by the enteral, parenteral, topical, or ocular route.

[0041] For enteral administration, the medicinal compositions can be supplied in the form of tablets, capsules, sugar coated pills, syrups, suspensions, solutions, powders, granules, emulsions, lipid or polymeric microspheres or nanospheres or vesicles permitting controlled release. For parenteral administration, the compounds can be supplied in the form of solutions or suspensions for infusion or for injection.

The compounds of the invention are generally administered in a daily dose of approximately 0.01 mg/kg to 100 mg/kg of the body weight, in 1 to 3 doses.

[0042] For topical administration, the pharmaceutical compositions based on compounds of the invention are intended for the treatment of the skin and mucous membranes and are supplied in the form of salves, creams, milks, ointments, powders, impregnated pads, solutions, gels, sprays, lotions, or suspensions. They can also be supplied in the form of lipid or polymeric microspheres or nanospheres or vesicles or of polymeric patches and hydrogels permitting controlled release. These compositions for topical administration can be supplied either in anhydrous form or in aqueous form depending on the clinical indication.

[0043] For ocular administration, they are primarily collyria.

[0044] These compositions for topical or ocular administration contain at least one compound of formula (I) as defined above, one of its optical or geometric isomers or one of its salts, preferably at a concentration of between 0.001 and 5% of the total weight of the composition.

[0045] The compounds of formula (I) of the invention also find applications in the field of cosmetics, in particular for body and hair care and especially for treating skin with a tendency to acne, for hair regrowth, for hair loss prevention, for combating the oily appearance of the skin or hair, for protecting against the harmful effects of the sun or for treating physiologically dry skin, or for preventing and/or combating photo-induced or chronological aging.

[0046] In cosmetic applications, it is advantageous to use the compounds of the invention in combination with other retinoids, with the D vitamins or their derivatives, with corticosteroids, in association with anti-free radicals, with α -hydroxy or α -keto acids or their derivatives, or with ion channel blockers.

[0047] The various products used in association with the compounds of the invention are as defined above.

[0048] The invention therefore also relates to a cosmetic composition containing, in a cosmetically acceptable carrier, at least one compound of formula I, one of its optical or geometric isomers, or one of its salts, particularly with this composition supplied in the form of a cream, a milk, a lotion, a gel, lipid or polymeric microspheres or nanospheres or vesicles, a soap, or a shampoo.

[0049] The concentration of the compound of formula I in the cosmetic compositions is between 0.001 and 3% by weight.

[0050] The medicinal and cosmetic compositions of the invention can additionally comprise inert additives or even pharmacodynamically or cosmetically active additives or combinations of these additives, particularly: wetting agents; depigmenting agents such as hydroquinone, azelaic acid, caffeic acid or kojic acid; emollients; hydrating agents such as glycerol, PEG 400, thiomorpholine and its derivatives or urea; antiseborrheic or antiacne agents such as S-carboxymethylcysteine, S-benzyl-cysteamine, their salts and their derivatives, or benzoyl peroxide; antibiotics such as erythromycin and its esters, neomycin, clindamycin

and its esters, tetracyclines; antifungal agents such as ketoconazole or polymethylene-4-5 isothiazolinones-3; agents promoting hair regrowth, such as Minoxidil (2-4-diamino-6 piperidinopyrimidine-3-oxide) and its derivatives, Diazoxide (7-chloro 3-methyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide) and Phenytoin (6,5-diphenylimidazolidine 2,4-dione); non-steroid anti-inflammatory agents; carotenoids and particularly b-carotene; anti-psoriatic agents such as anthralin and its derivatives; and lastly 5,8,11,14-eicosatetraenoic and 5,8,11-eicosatrienoic acids, their esters and the amides.

[0051] The compositions of the invention can also comprise agents to improve the taste or flavor, preservatives such as parahydroxybenzoic acid esters, stabilizing agents, moisture regulating agents, pH regulating agents, osmotic pressure modifying agents, emulsifying agents, UV-A and UV-B filters, and antioxidants such as a-tocopherol, butylated hydroxyanisole or butylated hydroxytoluene.

[0052] We will now give several examples of preparing the active compounds of formula I according to the invention, as well as examples of compositions containing them, with the understanding that this is illustrative and is in no wise limitative.

A. EXAMPLES OF COMPOUNDS

1) BY THE SYNTHESIS ROUTE ILLUSTRATED IN FIGURE 1

Example 1: Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylate

a) 3-methyl-4-hydroxybenzoic acid

[0053] 32.4 g ortho-cresol are mixed with 375 ml (1.87 mol) 5N sodium, then 25 g b-cyclodextrin and 1.88 g copper metal powder are added. In 10 minutes, 65 ml (0.58 mmol) carbon tetrachloride are added and this is heated at 80°C for 16 hours while stirring. The reaction medium is cooled, poured over a mixture of ice-chilled 2N HCl and extracted with ethyl ether. The organic phase is washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated. After purification on silica gel, eluting with pure ethyl ether, 40 g (88%) of a red solid are isolated and used directly in step 1b.

b) Methyl 3-methyl-4-hydroxybenzoate

[0054] The compound obtained in example 1a is added to 650 ml methanol and treated with 10 ml of concentrated sulfuric acid, then heated under reflux for 16 hours.

After cooling, evaporating the methanol and adding water, the product is extracted with ethyl ether, the organic phase is washed with water, dried over magnesium sulfate, and evaporated. The product is purified by silica gel chromatography, eluting with a 90:10 mixture of dichloromethane/ethyl ether, to yield 33.1 g (76%) of a pink solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.27 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.83 (d, 1 H, J= 8.3 Hz), 7.79 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.84 (s, 1H).

c) Methyl 3-methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthoxyloxy)-benzoate

[0055] 11.7 ml (160 mmol) thionyl chloride is added dropwise to 18.6 g (80 mmol) 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthalene carboxylic acid, and the medium is heated at 80°C for 2 hr 30 min. The reaction medium is evaporated to dryness and added to 150 ml anhydrous THF. The obtained solution is added dropwise to a solution at 0°C containing 13.3 g (80 mmol) of the phenol obtained in example 1a and 12.3 ml (88 mmol) triethylamine, in 50 ml dry THF. The reaction medium is stirred for 16 hours at room temperature, then water is added and extracted with ethyl ether. The organic phase is washed with water, dried over magnesium sulfate and evaporated. The obtained residue is purified on silica gel, eluting with a 60:40 dichloromethane/hexane mixture to yield, after evaporation of the solvents, 15.6 g (51%) of the expected derivative in the form of a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.73 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.21 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.46 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.92 a 7.99 (m, 3H), 8.17 (d, 1 H, J=1.8Hz).

d) Methyl 3-bromomethyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthoxyloxy)-benzoate

[0056] 3.1 g (17.35 mmol) N-bromosuccinimide and a few crystals of benzyl peroxide are added to a solution of 6g (17.35 mmol) of the derivative obtained in example 1c in 70 ml of carbon tetrachloride, and the reaction medium is heated at 80°C for 8 hours. After cooling and adding water, the product is extracted by dichloromethane, the organic phase is washed with water, dried over magnesium sulfate, and evaporated. After purification on silica gel in a 93:7 hexane/ethyl acetate eluent, 4.7 g (65%) of the expected derivative is

isolated in the form of a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (br d, 12H), 1.73 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.00 (dd, 1H, J = 8.3/1.9 Hz), 8.07 (dd, 1H, J = 8.5/1.9 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 1.7 Hz).

e) Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylate

[0057] A solution of 4.7 g (10.23 mmol) of the derivative obtained in example 1d, in 40 ml anhydrous THF, is treated with 3.1 g (11.7 mmol) triphenylphosphine and heated at 80°C for 4 hours. After cooling to room temperature, 1.76 ml (11.7 mmol) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) is added dropwise. This is stirred for one hour at 35°C, acidified to pH 1 (2N HCl), then extracted by ethyl ether. After extraction by ethyl ether, the usual treatment of the organic phase and evaporation, the product is purified on silica gel in a 60:40 hexane/dichloromethane mixture, to yield after evaporation 2.5 g (67%) of the expected derivative in the form of a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 8.3/1.8 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.00 (dd, 1H, J = 8.6/1.7 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 1.3 Hz).

Example 2: 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid

[0058] 2.5 g (6.9 mmol) of the compound obtained in example 1 is placed in 160 ml methanol and treated with 13.8 ml of 5N sodium (69 mmol). The reaction medium is heated under reflux for 2 hours. After cooling, evaporation of the methanol, and acidification, the obtained residue is extracted with ethyl ether. The organic phase is then washed with water, dried, and evaporated, to yield 2.4 g (100%) of the expected derivative in the form of a white solid melting at 273°C. ¹H NMR (DMSO d₆) δ 1.27 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.67 (s, 4H), 7.46 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 8.3/1.3 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 8.6/1.6 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 12.93 (s, 1H).

Example 3: Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylate

3a) Methyl 3-methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthoylthio)-benzoate

[0059] 21.9 ml (110 mmol) dicyclohexylamine is added dropwise to a solution containing 23.2 g (100 mmol) 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalene carboxylic acid in 100 ml dichloromethane. The reaction medium is stirred for 30 min at room temperature, then the dichloromethane is evaporated and the residue taken up in 200 ml ethyl ether. The precipitate is dried. Then 6.8 g (16.5 mmol) of this salt is added to 20 ml dichloromethane, and 1.9 ml (26.3 mmol) thionyl chloride is added dropwise. The reaction medium is stirred at room temperature for 15 hours. After filtration of the dicyclohexylamine hydrochloride, the reaction medium is evaporated, then the obtained acid chloride is taken up in 30 ml anhydrous THF. Next a cold solution comprised of 3 g (16.5 mmol) methyl 3-methyl-4-mercapto benzoate in 2.52 ml (18.1 mmol) triethylamine is added dropwise to 10 ml dry THF. The reaction medium is stirred for one hour at room temperature, then water is added and the product extracted with ethyl ether. After the usual treatment of the organic phase and purification on silica gel in a 50:50 hexane/dichloromethane eluent, 5.77 g (88%) of the expected product is isolated, in the form of a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31/1.33 (d, 12H), 1.72 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 7.43 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 8.3/2.0 Hz), 7.90 (dd, 1H, J = 8.0/2.0 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 2.0 Hz).

3b) Methyl 3-bromomethyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthoylthio)-benzoate

[0060] 5.77 g (14.5 mmol) of the derivative obtained in example 3a is dissolved in 70 ml carbon tetrachloride, 2.72 g (15.3 mmol) N-bromosuccinimide is added, and the reaction medium is heated under reflux for 6 hours. After cooling and adding water, the product is extracted with dichloromethane and the organic phase is treated conventionally. After silica gel chromatography in a 90:10 mixture of hexane/ethyl acetate, 5 g (72%) of the expected product is isolated in the form of a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31/1.33 (d, 12H), 1.72 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.82 (dd, 1H, J = 8.3/1.9 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.03 (dd, 1H, J = 8.1/1.8 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 1.6 Hz).

3c) Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylate

[0061] A solution of 5 g (10.5 mmol) of the compound obtained in example 3b in 50 ml anhydrous THF is

treated with 3.2g (12.1 mmol) triphenylphosphine and heated under reflux for 5 hours. After cooling to room temperature, 1.8 ml (12.1 mmol) DBU is added dropwise, this is stirred for an hour at 35°C, acidified to pH 1 (2N HCl), then extracted with ethyl ether. After the usual treatment of the organic phase and purification on silica gel in a 60:40 hexane/dichloromethane eluent, 2.65 g (66%) of the expected derivative is obtained after evaporation, in the form of a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.47 (dd, 1H, *J* = 8.2/1.9 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.84 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.95 (dd, 1H, *J* = 8.5/1.5 Hz), 8.46 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz).

Example 4: 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylic acid

[0062] The compound obtained in example 3 (2.65 g; 7.0 mmol), in solution in 150 ml methanol, is treated with 14 ml (70 mmol) of 5N sodium. The mixture is heated under reflux for 2 hours. After cooling, evaporating the methanol, and acidification, the product is extracted with ethyl ether. After treating the organic phase, 2.36 g (92%) of the expected product is collected in the form of a white solid product which melts at 244°C. ¹H NMR (DMSO d₆) δ 1.26 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.57 (s, 4H), 7.42 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.50 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.98 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.46 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).

Example 5: Methyl 2-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-trimethyl-1,4-methano-dibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophene-5-carboxylate

5a) Methyl 3-methyl-4-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-trimethyl-1,4-methano-dibenzofuran-8-carbonylthio)-benzoate

[0063] 8.5 g (18.7 mmol) of the dicyclohexylamine salt of -1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-trimethyl-1,4-methano-dibenzofuran-8-carboxylic acid are converted into acid chloride as described in the preparation of example 3a, and added to 40 ml THF to create a solution. Then this solution is added dropwise to a second solution consisting of 3.42 g (18.7 mmol) 2-methyl-4-methoxycarbonyl-thiophenol and 2.87 ml (20.6 mmol) triethylamine in 12 ml THF. This is left to stir at room temperature for 1 hr, then water is added, and extraction is performed with ethyl ether. After the usual treatment of the organic phase, and chromatography in a 50:50 mixture of dichloromethane/hexane, 6.6 g (81%) of the expected derivative is isolated in the form of a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86 at 1.68 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.28 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 2.45 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.80 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.57 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.66 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.90 (dd, 1H, *J* = 8.0/1.4 Hz), 7.95 (dd, 1H, *J* = 8.5/2.0 Hz), 8.01 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz).

5b) Methyl 3-bromomethyl-4-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-trimethyl-1,4-methano-dibenzofuran-8-carbonylthio)-benzoate

[0064] The derivative obtained in example 5a (5.84 g; 13.9 mmol), placed in 180 ml carbon tetrachloride, is treated with 2.5 g (14.75 mmol) N-bromosuccinimide. The reaction medium is heated at 70°C for 24 hours to result, after the same treatment as in example 1d, in 2.2 g (32%) of the expected derivative in the form of a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86 at 1.68 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.28 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 3.95 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 6.81 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.63 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.66 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.97 (dd, 1H, *J* = 8.5/1.9 Hz), 8.02 (dd, 1H, *J* = 8.1/1.8 Hz), 8.23 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz).

5c) Methyl 2-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-trimethyl-1,4-methano-dibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophene-5-carboxylate

[0065] The compound obtained in example 5b (2.2 g, 4.27 mmol), in solution in 20 ml THF, is treated with 1.3 g (4.9 mmol) triphenylphosphine, then with 0.73 ml (4.9 mmol) DBU, under the conditions described in example 1. After the same treatment, followed by chromatography in a 40:60 mixture of dichloromethane/hexane, 0.64 g (36 %) of the expected derivative is isolated in the form of a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85 at 1.68 (m, 6H), 1.24 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.26 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 3.96 (s, 3H), 6.79 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.32 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H, *J* = 8.3/1.8 Hz), 7.82 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.93 (dd, 1H, *J* = 8.5/1.4 Hz), 8.43 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz).

Example 6: 2-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-trimethyl-1,4-methano-dibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophene-5-carboxylic acid

[0066] The compound obtained in example 5 (0.64 g; 1.53 mmol) is placed in 35 ml methanol and 100 ml THF, then 7.6 ml of 2N sodium are added. This is heated at 40°C for 2 hours. After the same treatment for isolating the compound as in example 1, followed by saponification and extraction with hexane, 0.54 g (87%) of the expected derivative is obtained in the form of a solid white product melting at 256°C. ¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.83 to 0.92 (m, 2H), 1.05 to 1.15 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.72 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 2.20 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 6.83 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.52 to 7.54 (d + s, 2H), 7.84 to 7.88 (d + s, 2H), 8.04 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.39 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).

Example 7: 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-3-methoxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid

7a) 2-methoxy-3-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-naphthyl naphthalene

[0067] 40 g (162.3 mmol) of 2-hydroxy-3-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-naphthyl naphthalene are dissolved in 250 ml DMF and are then cooled to 0°C. Then 5.12 g (170.5 mmol) sodium hydride is slowly added, followed by 24.2 ml (170.5 mmol) methyl iodine added dropwise. The reaction medium is left to stir overnight at room temperature, then poured into ice water. Extraction is done with ethyl ether, then, after conventional treatment followed by chromatography in a 40:60 mixture of dichloromethane/hexane, 36.0 g (85%) of a crystallized off-white powder is isolated. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.68 (s, 4H), 2.59 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H).

7b) 2-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8, tetramethyl naphthalene-3-carboxylic acid

[0068] To a solution of 440 ml 5N sodium, cooled to 0°C, is added 91 g (570 mmol) bromine, then a solution of 35.9 g (138 mmol) of the compound obtained in example 7a in 275 ml dioxane. The reaction medium is stirred at room temperature for 4 hours, then neutralized with 5N HCl and extracted with ethyl ether. The organic phase is washed with water, with sodium thiosulfate, rinsed to a neutral pH, dried, filtered, and the solvents evaporated. Purification is on silica gel with a 40:60 ethyl ether/hexane eluent. 27.7 g (77%) of the expected derivative is obtained, in the form of a pinkish white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.69 (s, 4H), 4.06 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

7c) Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-methoxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylate

[0069] 5.25 g (20 mmol) of the acid obtained in example 7b is converted into acid chloride, as described in example 1c, and dissolved in 90 ml toluene. This solution is then added dropwise to a solution containing 10.65 g (21 mmol) 2-hydroxy-4-methoxycarbonyl-benzyltriphenyl phosphonium bromide (obtained according to the method described in patent EP 732 328) and 7.6 ml (54.4 mmol) triethylamine in 150 ml toluene. The reaction medium is heated under reflux for 15 minutes. This is cooled, taken up in ethyl ether, acidified with 2N HCl and extracted with ethyl ether. After conventional treatment of the organic phase and purification on silica gel in a 60:40 dichloromethane/hexane eluent, 2.95 g (38%) of a solid white product is obtained. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, *J* = 8.6/1.8 Hz), 8.30 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz).

Example 8: 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-methoxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid

[0070] 2.9 g (7.39 mmol) of the compound obtained in example 7, in solution in 160 ml methanol, is treated with 15 ml of 5N sodium under the conditions described for the synthesis in example 2. After the same treatment, followed by a recrystallization in a 30:70 mixture of ethyl ether/hexane, 2.43 g (87%) of a white solid which melts at 280°C is isolated. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 3.99 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.95 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H, *J* = 8.6/1.7 Hz), 8.32 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz).

Example 9: Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-n-propyloxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylate

9a) 2-n-propyloxy-3-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-naphthyl naphthalene

[0071] A solution of 35.6 g (0.14 mol) 2-hydroxy-3-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-naphthyl naphthalene in 300 ml DMF, is treated with 4.5 g sodium hydride, then with 18.7 g n-propyl bromide, under the conditions described in example 7a. After the same processing, and silica gel chromatography in an eluent of 5:95 ethyl ether/hexane, 27.3 g (65 %) of the expected derivative is isolated in the form of a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.08 (t, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.67 (s, 4H), 1.87 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 4.01 (t, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

9b) 2-n-propyloxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl naphthalene-3-carboxylic acid

[0072] A solution of 27.3 g of the compound obtained in example 9a in 190 ml dioxane, is treated with a solution of sodium hypobromite composed of 300 ml of 5N sodium, placed at 0°C, and 62.4 g bromine, under the conditions described in example 7b. After the same treatment, 24.1 g (88%) of the expected compound is isolated in the form of a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10 (t, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.69 (s, 4H), 1.94 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 6.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 11.06 (br s, 1H).

9c) Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-n-propyloxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylate

[0073] 5.8 g (20 mmol) of the acid obtained in example 9b is converted into acid chloride, as described in example 1c, then treated with 10.65 g (21 mmol) of 2-hydroxy-5-methoxycarbonyl-benzyltriphenyl phosphonium bromide and 7.6 ml (54.4 mmol) triethylamine under the conditions described in example 5 (type B synthesis). After the same treatment, followed by silica gel chromatography in a 40:60 dichloromethane/hexane eluent, 3.1 g (37 %) of a white solid are obtained. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15 (t, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.71 (s, 4H), 1.97 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, J = 8.6/1.6 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 1.4 Hz).

Example 10: 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-n-propyloxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid

[0074] A solution of 3.05 g (7.25 mmol) of the compound obtained in example 9, in 160 ml methanol, is treated with 14.5 ml of 5N sodium under the conditions described in the synthesis in example 2. After the same treatment, followed by recrystallization in a 30:70 mixture of ethyl ether/hexane, 2.7 g (92 %) of a white solid which melts at 256°C is isolated. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15 (t, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 1.98 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.96 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H, J = 8.6/1.7 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

Example 11: Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-n-heptyloxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylate

11a) 2-n-Heptyloxy-3-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl naphthalene

[0075] A solution of 40 g (0.16 mol) 2-hydroxy-3-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-naphthyl naphthalene in 350 ml DMF is treated with 5.1 g sodium hydride then with 26.8 ml n-heptyl bromide under the conditions described in example 7a. After the same treatment, followed by silica gel chromatography in a 40:60 dichloromethane/hexane eluent, 42.9 g (77%) of the expected derivative is obtained in the form of a yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.82 to 0.92 (m, 5H), 1.27 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.30 to 1.51 (m, 6H), 1.67 (s, 4H), 1.84 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 4.03 (t, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

11b) 2-n-heptyloxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl naphthalene-3-carboxylic acid

[0076] A solution of 42.7 g of the compound obtained in example 11a, in 250 ml dioxane, is treated with a solution of sodium hypobromite composed of 397 ml 5N sodium, cooled to 0°C, and 81.8 g bromine, under the conditions described in example 7b. After the same treatment, followed by silica gel chromatography, 39.9 g (93 %) of the expected derivative is isolated in the form of a white solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (t, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.30 to 1.49 (m, 8H), 1.69 (s, 4H), 1.91 (m, 2H), 4.22 (t, 2H), 6.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

11c) Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-3-n-heptyloxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylate

[0077] 6.9 g (20 mmol) of the acid obtained in example 11b is converted into acid chloride, as described in example 1c, then treated with 10.65 g (21 mmol) of 2-hydroxy-5-methoxycarbonyl-benzyl-triphenylphosphonium bromide and 7.6 ml (54.4 mmol) triethylamine under the conditions described in example 7c. After the same treatment, followed by silica gel chromatography in a 35:65 dichloromethane/heptane eluent, 3.8 g (40%) of a white solid product are obtained. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (t, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.25 to 1.59 (m, 8H), 1.71 (s, 4H), 1.96 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, J = 8.6/1.7 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

Example 12: 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-3-n-heptyloxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid

[0078] A solution of 3.7 g (7.8 mmol) of the compound obtained in example 11, in 160 ml methanol, is treated with 15.7 ml of 5N sodium under the conditions described for the synthesis in example 2. After the same treatment, followed by recrystallization in a mixture of ethyl ether/hexane, 3.5 g (98 %) of a white solid product which melts at 200°C is obtained. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.34 to 1.61 (m, 8H), 1.72 (s, 4H), 1.96 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.97 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H, J = 8.6/1.7 Hz), 8.41 (d, 1H, J = 1.3 Hz).

Example 13: 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-5-indolecarboxylic acid**13a) Methyl 3-methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthylcarbonyl amino)-benzoate**

[0079] 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalene carboxylic acid (37.7 g; 162.6 mmol) is converted into acid chloride as indicated in example 3a. After the same treatment, this acid chloride is added to a solution cooled to 0°C containing 25 g (157.3 mmol) methyl 3-methyl-5-hydroxybenzoate and 16.2 ml triethylamine in 500 ml THF. The reaction medium is stirred for 16 hours at room temperature and treated as indicated in example 1c, to yield 55.12 g (86%) of the expected derivative in the form of a white solid which melts at 177-178°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (s, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.42 (d, J = 8, 1H), 7.53 (dd, J = 8/2 Hz, 1H), 7.81 (br, NH), 7.89-7.96 (m, 3H), 8.32 (d, J = 8 Hz, 1H).

13b) Methyl 3-methyl-4-[N-tert-butoxycarbonyl-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthamido)]-benzoate

[0080] The amide obtained in example 13a (48 g, 126.5 mmol) is dissolved in 200 ml DMF then is treated with 7.6 g sodium hydride (at 80%) introduced in small quantities. After the release of hydrogen ceases, 55.2 g (2 eq) di-tert-butyl dicarbonate in solution in 50 ml DMF is added dropwise. The reaction medium is left to stir for 16 hours at room temperature. The reaction is poured into water, extracted with ether, washed, and rinsed, to yield 59 g (97%) of the expected derivative in the form of a pink oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (s, 9H), 1.28 (s, 12H), 1.70 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.25 (d, 2H, 1H), 7.36 (d, 8 Hz, 1H), 7.47 (dd, 8/2 Hz, 1H), 7.65 (d, 2 Hz, 1H), 7.92 (dd, 8/2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H).

13c) Methyl 3-bromomethyl-4-[N-tert-butoxycarbonyl-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthamido)]-benzoate

[0081] The derivative obtained in example 13b (24.5 g, 51 mmol) is placed in carbon tetrachloride, is treated with 9 g (50.6 mmol) N-bromosuccinimide, 54 g (51 mmol) sodium carbonate, and 0.37 g (1.5 mmol) benzoyl peroxide. The reaction is exposed to a 1000W lamp for 30 min. After evaporation, the residue is chromatographed on silica gel and eluted in a 20:80 mixture of CH₂Cl₂/heptane, yielding 10.5 g (36%) of an amorphous product.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (s, 9H); 1.30 (s, 6H); 1.32 (s, 6H); 1.71 (s, 4H); 3.94 (s, 3H), 4.49 (s, 2H); 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H); 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H); 7.53 (dd, J = 8/2 Hz, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.09 (dd, J = 2/8, 1H); 8.20 (s, 1H).

13d) Methyl 1-tert-butyloxycarbonyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthamido)-5-indolecarboxylate

[0082] The bromomethyl derivative obtained in example 13c (9 g, 16.1 mmol) is dissolved in anhydrous THF (100ml). 5 g (19.3 mmol) triphenylphosphine is added to this solution. The reaction is heated under reflux for 4 hours. Then 2.94 g (19.3 mmol) diazabicycloundecene is added at room temperature and left to stir for one hour at this temperature.

The reaction medium is poured into water, extracted with dichloromethane, washed, dried, and evaporated.

This residue is chromatographed on silica gel in an eluent of 60:40 CH₂Cl₂/heptane, to yield 4.8 g (65%) of the expected residue in the form of a white solid which melts at 125-130°C.

¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.26 (s, 9H), 1.31 (s, 12H); 1.72 (s, 4H); 3.95 (s, 3H); 6.59 (s, 1H); 7.13 (dd, J = 1.5/8 Hz, 1H); 7.3 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 1.7/9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 11 Hz, 1H); 8.28 (d, 1.7 Hz, 1H).

13e) 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-5-indolecarboxylic acid

[0083] A solution of 1.85 g (4 mmol) methyl ester is treated with 1.6 g (40 mmol) sodium in 25 ml methanol. The reaction medium is heated for 13 hours under reflux then left for 15 hours at room temperature. After

evaporation of the methanol, the residue is taken up in water then acidified. Next is extraction with ethyl ether, washing with water, drying, and evaporating, to obtain, after trituration in heptane, 1.34 g (96%) of a white powder which melts at 265°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (s, 6H); 1.34 (s, 6H); 1.67 (s, 4H); 7.0 (s, 1H); 7.4 (d, J = 8Hz, 1H); 7.45 (d, J = 8Hz, 1H); 7.62 (dd, J = 15./8.2Hz, 1H); 7.73 (dd, J = 1.5/8.5Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 8.2(s, 1H); 11.82 (s, 1H).

B. FORMULATION EXAMPLES**1) ORAL ADMINISTRATION****[0084]**

(a) The following composition is prepared in the form of a tablet of 0.8 a

Compound from example 1	0.005 g
Pregelatinized starch	0.265 g
Microcrystalline cellulose	0.300 g
Lactose	0.200 g
Magnesium stearate	0.030 g

For the treatment of acne, 1 to 3 tablets per day are administered to an adult for 3 to 6 months, depending on the severity of the case.

(b) A drinkable suspension is prepared for packaging in 5 ml ampoules

Compound from example 2	0.050 g
Glycerin	0.500 g
Sorbitol 70%	0.500 g
Sodium saccharin	0.010 g
Methyl parahydroxybenzoate	0.040 g
Flavoring q.s.	
Purified water q.s. ad	5 ml

For the treatment of acne, 1 ampoule per day is administered to an adult for 3 months, depending on the severity of the case.

(c) The following formulation is prepared for packaging in gelatin capsules:

Compound from example 3	0.025 g
-------------------------	---------

(continued)

Cornstarch	0.060 g
Lactose q.s. ad	0.300 g

5 The capsules used are comprised of gelatin, titanium oxide, and a preservative.

[0085] In the treatment of psoriasis, 1 capsule per day is administered to an adult for 30 days.

10 2) TOPICAL ADMINISTRATION

[0086]

(a) The following nonionic water-in-oil cream is prepared:

15	Compound from example 4	0.100 g
	Mixture of alcohols of emulsifying lanolin, wax and refined oils, sold under the trade name "Anhydrous eucerin" by BDF	39.900 g
	Methyl parahydroxybenzoate	0.075 g
	Propyl parahydroxybenzoate	0.075 g
20	Sterile demineralized water q.s. ad	100.000 g

This cream is applied to psoriatic skin once or twice daily for 30 days.

(b) A gel is prepared by creating the following formulation:

25	Compound from example 5	0.050 g
	Erythromycin base	4.000 g
	Butylhydroxytoluene	0.050 g
	Hydroxypropylcellulose, sold under the name "KLUCEL HF" by Hercules	2.000 g
30	Ethanol (95°) q.s. ad	100.000 g

This gel is applied to skin affected with dermatosis or to acneic skin once to three times daily for 6 to 12 weeks depending on the severity of the case.

35 (c) An antiseborrheic lotion is prepared by mixing together the following ingredients:

	Compound from example 6	0.030 g
	Propylene glycol	5.000 g
	Butylhydroxytoluene	0.100 g
40	Ethanol (95°) q.s. ad	100.000 g

This lotion is applied twice a day to the seborrheic scalp and significant improvement is observed within a period of 2 to 6 weeks.

45 (d) A cosmetic composition to counter the harmful effects of the sun is prepared by mixing together the following ingredients:

	Compound from example 7	1.000 g
	Benzylidene camphor	4.000 g
50	Fatty acid triglycerides	31.000 g
	Glycerol monostearate	6.000 g
	Stearic acid	2.000 g
	Cetyl alcohol	1.200 g

55

(continued)

	Lanolin	4.000 g
	Preservatives	0.300 g
	Propylene glycol	2.000 g
5	Triethanolamine	0.500 g
	Fragrance	0.400 g
	Demineralized water q.s. ad	100.000 g

This composition is applied daily and combats photo-induced aging.

10 (e) The following nonionic oil-in-water cream is prepared:

	Compound from example B	0.500 g
	Vitamin D3	0.020 g
15	Cetyl alcohol	4.000 g
	Glycerol monostearate	2.500 g
	PEG 50 stearate	2.500 g
	Shea butter	9.200 g
	Propylene glycol	2.000 g
20	Methyl parahydroxybenzoate	0.075 g
	Propyl parahydroxybenzoate	0.075 g
	Sterile demineralized water q.s. ad	100.000 g

This cream is applied to psoriatic skin once or twice daily for 30 days.

25 (f) A topical gel is prepared by mixing together the following ingredients:

	Compound from example 9	0.050 g
	Ethanol	43.000 g
30	α -tocopherol	0.050 g
	Carboxyvinyl polymer sold under the trade name "Carbopol 941" by Goodrich	0.500 g
	Triethanolamine as a 20% aqueous solution by weight	3.800 g
	Water	9.300 g
	Propylene glycol q.s. ad	100.000 g

35 This gel is applied in the treatment of acne 1 to 3 times a day for 6 to 12 weeks depending on the severity of the case.

40 (g) A lotion for combating hair loss and for hair regrowth is prepared by mixing together the following ingredients:

	Compound from example 10	0.05 g
	Compound sold under the trade name "Minoxidil"	1.00 g
	Propylene glycol	20.00 g
45	Ethanol	34.92 g
	Polyethylene glycol (molecular weight = 400)	40.00 g
	Butylhydroxyanisole	0.01 g
	Butylhydroxytoluene	0.02 g
	Water q.s. ad	100.00 g

50 This lotion is applied twice a day for 3 months to a scalp which has suffered significant hair loss.

55

EP 0 963 981 A1

(h) An anti-acne cream is prepared by mixing together the following ingredients:

	Compound from example 12	0.050 g
	Retinoic acid	0.010 g
5	Mixture of stearates of glycerol and of polyethylene glycol (75 mol), sold under the name "Gelot 64" by GATTEFOSSE	15.000 g
	Palm kernel oil polyoxyethylated with 6 mol ethylene oxide, sold under the name "Labrafil M2130 CS" by GATTEFOSSE	8.000 g
	Perhydrosqualene	10.000 g
10	Preservatives	q.s.
	Polyethylene glycol (molecular weight = 400)	8.000 g
	Disodium salt of ethylenediaminetetraacetic acid	0.050 g
	Purified water, q.s. ad	100.000 g
15	This cream is applied to skin affected with dermatosis or acneic skin once to three times daily for 6 to 12 weeks.	

(i) An oil-in-water cream is prepared by creating the following formulation:

20	Compound from example 13	0.020 g
	Betamethasone 17-valerate	0.050 g
	S-carboxymethylcysteine	3.000 g
	Polyoxyethylene stearate (40 mol ethylene oxide) sold under the name "Myrj 52" by ATLAS	4.000 g
25	Polyoxyethylene sorbitan monolaurate, polyoxyethylated with 20 mol ethylene oxide, sold under the name "Tween 20" by ATLAS	1.800 g
	Mixture of glycerol mono and distearates, sold under the trade name "Gel��ol" by GATTEFOSSE	4.200 g
	Propylene glycol	10.000 g
30	Butylhydroxyanisole	0.010 g
	Butylhydroxytoluene	0.020 g
	Cetostearyl alcohol	6.200 g
	Preservatives	q.s.
	Perhydrosqualene	18.000 g
35	Mixture of caprylic-capric triglycerides sold under the trade name "Miglyol 812" by DYNAMIT NOBEL	4.000 g
	Triethanolamine (99% by weight)	2.500 g
	Water q.s. ad	100.000 g
40	This cream is applied to skin affected with dermatosis twice daily for 30 days.	

(j) The following oil-in-water cream is prepared:

	Lactic acid	5.000 g
45	Compound from example 11	0.020 g
	Polyoxyethylene stearate (40 mol ethylene oxide) sold under the name "Myrj 52" by ATLAS	4.000 g
	Polyoxyethylene sorbitan monolaurate, polyoxyethylated with 20 mol ethylene oxide, sold under the name "Tween 20" by ATLAS	1.800 g
50	Mixture of glycerol mono and distearates, sold under the trade name "Geleol" by GATTEFOSSE	4.200 g
	Propylene glycol	10.000 g
	Butylhydroxyanisole	0.010 g
	Butylhydroxytoluene	0.020 g
55		

Cetostearyl alcohol

6.200 g

Preservatives

q.s.

Perhydrosqualene

18.000 g

Mixture of caprylic-capric triglycerides, sold under the trade name "Miglyol 812" by

4.000 g

DYNAMIT NOBEL

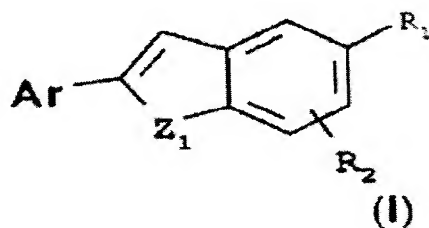
100.000 g

Water q.s. ad

This cream is applied once daily and helps to combat aging, whether photo-induced or chronological.

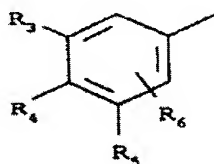
Claims

1. Compounds which satisfy the following general formula (I):

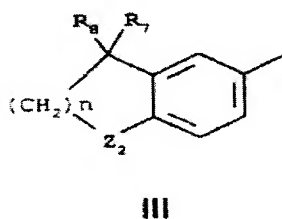


wherein:

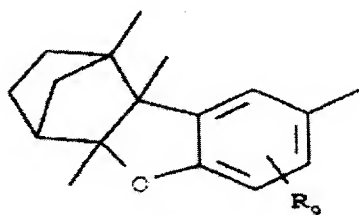
Ar represents a radical selected from among the radicals of formulas (II)-(IV) below:



R₃, R₄, R₅, and R₆ having the significances given below,



n, Z₂, R₇, and R₈ having the significances given below,



IV

R_9 having the significance given below,

Z_1 represents an atom of oxygen, sulfur, or the radical NR' ,
 R' having the significance given below,

Z_2 represents $C(R_7R_8)$, O, NR' , S, SO, or SO_2 ,
 R_7 , R_8 , R' having the significances given below,

R_1 represents
 (i) a radical $-CH_3$,
 (ii) a radical $-(CH_2)_m-O-R_{10}$
 (iii) a radical $-CH_2-O-CO-R_{11}$
 (iv) a radical $-(CH_2)_x-CO-R_{12}$
 (v) a radical $-(CH_2)_x-CO-OR_{13}$

R_{10} , R_{11} , R_{12} and R_{13} , m , x and t having the significances given below,

R_2 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a linear or branched alkoxy radical of 1 to 20 carbon atoms, or a radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$,

R_3 and R_5 , which may be identical or different, represent a hydrogen atom, an alkyl radical, or a cycloalkyl radical, with the following conditions:

- R_3 and R_5 do not both simultaneously represent a hydrogen atom,
- when R_3 or R_5 represents an adamantyl radical then Z_1 is not an oxygen atom,

R_4 represents a radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$, a radical $-(Y)_q-(CH_2)_s-R_{14}$, a radical $-(CH_2)_z-Y-(CH_2)_s-R_{14}$, or a radical $-CH=CH-(CH_2)_w-R_{14}$,

Y and R_{14} having the significances given below,
 q , z , s , w , which may be identical or different, having the significances given below,

R_6 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a linear or branched alkoxy radical of 1 to 20 carbon atoms, or a radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$,

R_7 and R_8 , which may be identical or different, represent a lower alkyl radical,

R_9 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a linear or branched alkoxy radical of 1 to 20 carbon atoms, or a radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$,

R_{10} represents a hydrogen or a lower alkyl radical,

R_{11} represents a lower alkyl radical,

R_{12} represents a hydrogen atom, a lower alkyl radical, or a radical $-N(R'', R''')$,
 R'' and R''' having the significances given below,

R₁₃ represents a hydrogen atom, a linear or branched alkyl radical of 1 to 20 carbon atoms, an alkenyl radical, a mono or polyhydroxyalkyl radical,

R₁₄ represents a radical selected from among:

- (i) a hydrogen atom
- (ii) a lower alkyl radical,
- (iii) an alkenyl radical,
- (iv) an alkynyl radical,
- (v) a cycloaliphatic radical having 3 to 6 carbon atoms,
- (vi) a mono or polyhydroxyalkyl radical, with optional methoxy, acetoxy or acetonide protection of the hydroxyl groups,
- (vii) a CO-R₁₂ radical
- (viii) a COO-R₁₃ radical,
- (ix) a hydroxyl radical, an O-R₁₅ or O-CO-R₁₅ radical, on the condition that R₄ represents the radical -(Y)_q-(CH₂)_s-R₁₄ where q is equal to 0,

Y and R₁₅ having the significances given below,
q and s having the significances given below,

R₁₅ represents a lower alkyl radical,

R' represents a hydrogen atom, a lower alkyl radical, or a protecting group for the amine function,

R'' and R''', which may be identical or different, represent a hydrogen atom, a lower alkyl radical, a mono or polyhydroxyalkyl radical, or R'' and R''' together form a heterocycle,

Y represents S, O or S(O)_t,
t having the significance given below,

m represents a whole number which can assume a value of 0 to 2,
n represents a whole number which can assume the value of 1 or 2,
q represents a whole number which can assume the value of 0 or 1,
s represents a whole number which can assume a value of 0 to 12,
t represents a whole number which can assume a value of 0 to 3,
w represents a whole number which can assume a value of 0 to 10,
x represents a whole number which can assume a value of 0 to 2,
z represents a whole number which can assume the value of 1, 2 or 3, and the optical and geometric isomers of said compounds of formula (I) as well as their salts.

2. Compounds according to claim 1, occurring in the form of salts of an alkali or alkaline earth metal, of zinc, of an organic amine, or of a mineral or organic acid.
3. Compounds according to either of claims 1 or 2, wherein the lower alkyl radicals are selected from among the methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl or tert-butyl radicals.
4. Compounds according to any of the above claims, wherein the cycloalkyl radical, possibly substituted by one or more atoms of halogen or one or more hydroxyl radicals, corresponds to an adamantyl radical or a 1-methylcyclohexyl radical.
5. Compounds according to any of the above claims, wherein the monohydroxyalkyl radicals are selected from among the 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, or 3-hydroxypropyl radicals.
6. Compounds according to any of the above claims, wherein the polyhydroxyalkyl radicals are selected from among the 2,3-dihydroxypropyl, 2,3,4-trihydroxybutyl, 2,3,4,5-tetrahydroxypentyl radicals or the pentaerythritol residue.

7. Compounds according to any of the above claims, wherein the heterocyclic radicals are selected from the group consisting of the piperidino, morphelino, pyrrolidino or piperazino radicals, optionally substituted at position 4 by a C₁-C₆ alkyl radical or by a mono or polyhydroxyalkyl radical.

8. Compounds according to claim 1, selected alone or in combinations from the group consisting of:

- Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylate,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid,
- Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylate,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylic acid,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-indolecarboxylic acid,
- Methyl 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)-5-indolecarboxylate,
- 2-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-trimethyl-1,4-methano-dibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophene-5-carboxylic acid,
- Methyl 2-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-trimethyl-1,4-methano-dibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophene-5-carboxylate,
- 2-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-trimethyl-1,4-methano-dibenzofuran-8-yl)-benzo(b)furan-5-carboxylic acid,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-methoxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-methoxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylic acid,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-n-propyloxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylic acid,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-n-propyloxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetramethyl-3-n-heptyloxy-2-naphthyl)-5-benzo(b)furan carboxylic acid,

9. Compounds according to claim 1, presenting at least one and preferably all the following characteristics:

- R₁ is a radical -(CH₂)_x-CO-R₁₂ or -(CH₂)_x-CO-O-R₁₃
- R₂ is a hydrogen
- Z₁ is an atom of oxygen or sulfur
- Ar is selected from among the radical IV wherein:

- R₉ is an atom of hydrogen

or the radical III wherein:

- Z₂ is a radical C(R₇, R₈)
- n=2

10. Compounds according to any of the above claims, for medicinal use.

11. Compounds according to claim 10 for medicinal use, intended for the treatment of dermatological conditions associated with a keratinization disorder concerning differentiation and proliferation,

particularly for treating acne vulgaris, comedonal and polymorphic acne, rosacea, nodulocystic acne, acne conglobata, senile acne, and secondary acne such as solar acne, acne medicamentosa, or occupational acne; for treating other types of keratinization disorders, particularly ichthyosis, ichthyosiform conditions, Darier's disease, palmoplantar keratoderma, leukoplakia and leukoplakic conditions, and cutaneous or mucosal (oral) lichen; for treating other dermatological conditions associated with a keratinization disorder with an inflammatory and/or immunoallergic component and, especially, all forms of psoriasis whether cutaneous, mucosal, or ungual, and even psoriatic arthritis, or cutaneous atopy such as eczema or respiratory atopy, or gingival hypertrophy; the compounds may also be used to treat certain inflammatory conditions which do not exhibit any keratinization disorders; for treating any dermal or epidermal proliferations whether benign or malignant, whether or not they are viral in origin, such as verruca vulgaris, verruca plana, and epidermodysplasia verruciformis, oral or florid papillomatoses and proliferations which may be induced by ultraviolet radiation, especially in the case of basal cell and prickle cell epithelioma; for treating other dermatological disorders such as bullous dermatoses and collagen diseases; for treating certain ophthalmologic disorders, particularly corneal diseases; for repairing or combating skin aging, whether photo-induced or chronological, or for reducing pigmentation and actinic keratosis, or any disorders associated with actinic or chronological aging; for preventing or curing stigma from epidermal and/or dermal atrophy induced by local or systemic corticosteroids, or any other form of cutaneous atrophy; for preventing or treating cicatrization or wound healing disorders or for preventing or repairing striae; for promoting wound healing; for combating disorders of the sebaceous function such as acne-related seborrhea or simple seborrhea; for the treatment or prevention of cancerous or precancerous states, particularly promyelocytic leukemia; for the treatment of inflammatory conditions such as arthritis; for the treatment of any condition of viral origin, whether cutaneous or systemic; for the prevention or treatment of alopecia; for the treatment of dermatological conditions which include an immunological component; for the treatment of conditions of the cardiovascular system such as arteriosclerosis; for the treatment of skin disorders due to exposure to ultraviolet radiation.

12. A pharmaceutical composition comprising, in a pharmaceutically acceptable carrier, at least one of the compounds as defined in any of claims 1 to 9.
13. A composition of claim 12, wherein the concentration of the compound(s) according to one of claims 1 to 9 is between 0.001% and 5% by weight of the entire composition.
14. A cosmetic composition comprising in a cosmetically acceptable carrier at least one of the compounds as defined in any of claims 1 to 9.
15. A composition according to claim 14, wherein the concentration of the compound(s) according to any of claims 1 to 9 is between 0.001% and 3% by weight of the entire composition.
16. A use of a cosmetic composition as defined in either of claims 14 or 15, for body or hair care.

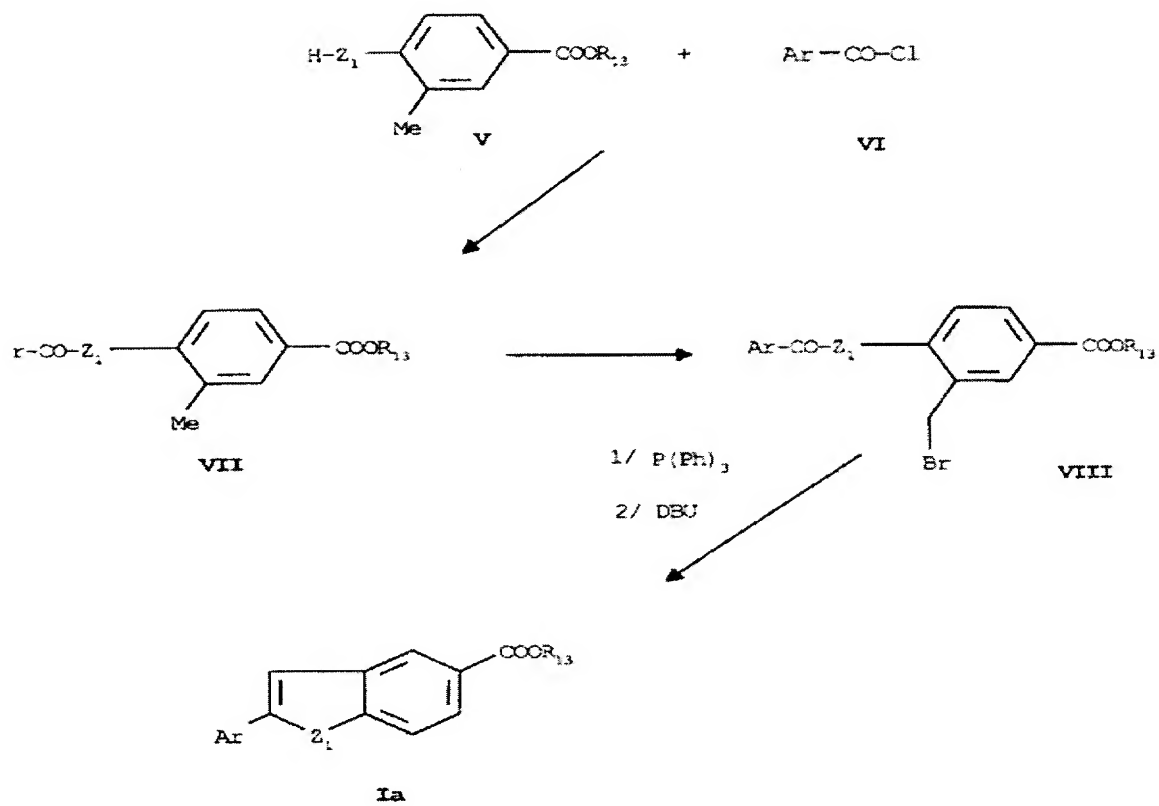


Figure 1

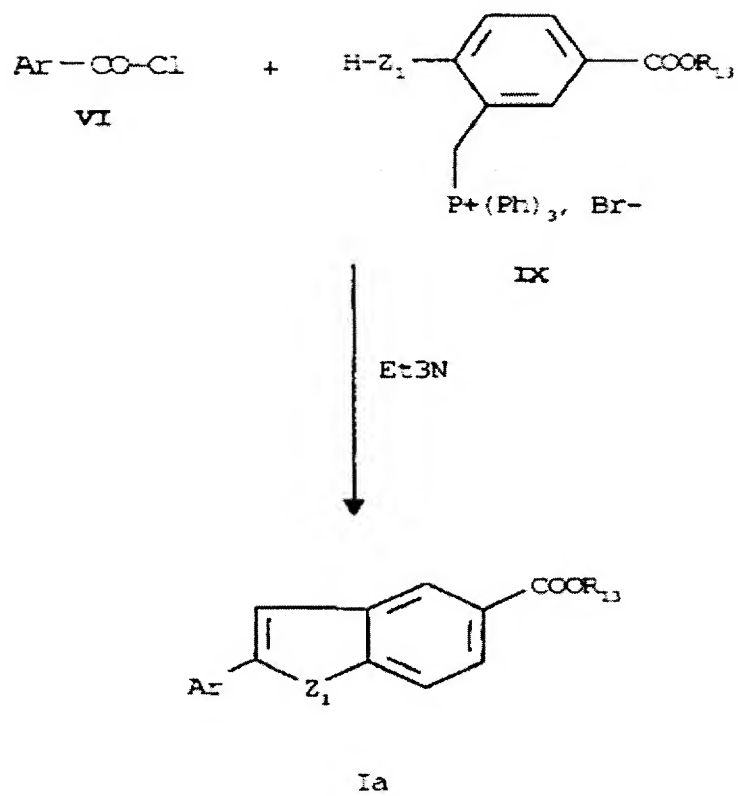


Figure 2



European
Patent Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application number
EP 99 40 1251

DOCUMENTS CONSIDERED AS RELEVANT			
Category	Citation for document with indication of relevant parts where necessary	Claim concerned	APPLICATION CLASSIFICATION (Int. Cl. 6)
A	WO 97 29100 A (CIRD; DIAZ PHILIPPE (FR); CHARPENTIER BRUNO (FR)) 14 August 1997 (1997-08-14) * claims *	1-16	C07D307/79 C07D333/54 C07D307/80 C07D333/56 C07D209/08 C07D409/04 A61K31/34
A	FR 2 756 561 A (CIRD GALDERMA) 5 June 1998 (1998-06-05) * claims *	1-16	
A	WO 98 01132 A (CIRD GALDERMA) 15 January 1998 (1998-01-15) * claims *	1-16	
A	WO 97 44338 A (PHARMACIA & UPJOHN SPA; FANCELLI DANIELE (IT); SEVERINO DINO (IT); 27 November 1997 (1997-11-27) * page 17 – page 20; claims *	1	
A	FR 2 512 446 A (DEGUSSA) 11 March 1983 (1983-03-11) * claims *	1-12	
A	EP 0 406 734 A (HOECHST ROUSSEL PHARMA) 9 January 1991 (1991-01-09) * claims *	1-12	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl. 6) C07D A61K
The present report was issued for all claims			
Site of search LA HAYE		Date search completed September 6, 1999	
Examiner Chouly, J			
CATEGORY OF DOCUMENTS CITED			
X: particularly relevant by itself Y: particularly relevant in combination with another document of the same category A: technological background O: unwritten disclosure P: separator document		T: theory or principle serving as a basis for the invention E: prior patent document but published on the date filed or after this date D: cited in the application L: cited for other reasons &: member of the same family, corresponding document	

ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT
RELATIVE TO EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.

EP 99 40 1251

This annex indicates the patent family members relative to the patent documents cited in the European search report referenced above.
Said members were contained in the computer files of the European Patent Office on date: 06 SEP 1999
This information is provided for indicative purposes only and the European Patent Office is in no way liable for the information given.

Patent document cited in the search report	Date of publication	Patent family member(s)	Date of publication
WO 9729100 A	14-08-1997	FR 2744452 A	08-08-1997
		AU 706614 B	17-06-1999
		AU 1727797 A	28-08-1997
		BR 9702074 A	26-05-1998
		CA 2215470 A	14-08-1997
		EP 0823903 A	18-02-1998
		NZ 328874 A	29-06-1999
FR 2756561 A	05-06-1998	AU 5326098 A	29-06-1998
		EP 0882033 A	09-12-1998
		WO 9824778 A	11-06-1998
WO 9801132 A	15-01-1998	AU 3648597 A	02-02-1998
		EP 0920312 A	09-06-1999
		NO 990066 A	08-03-1999
WO 9744338 A	27-11-1997	EP 0858454 A	19-08-1998
		US 5919955 A	06-07-1999
FR 2512446 A	11-03-1983	AT 379150 B	25-11-1985
		AT 147784 A	15-04-1985
		AT 379149 B	25-11-1985
		AT 337982 A	15-04-1985
		BE 894332 A	07-03-1983
		CA 1185609 A	16-04-1985
		CH 657123 A	15-08-1986
		DD 211339 A	11-07-1984
		DE 3232968 A	09-06-1983
		DK 404282 A,B	11-03-1983
		EG 15840 A	30-06-1986
		FI 823125 A,B	11-03-1983
		GB 2111478 A,B	06-07-1983
		IT 1198440 B	21-12-1988
		JP 1432667 C	24-03-1988
		JP 58057361 A	05-04-1983
		JP 62037621 B	13-08-1987
		JP 62252765 A	04-11-1987
		JP 3017833 B	11-03-1991
		JP 62252766 A	04-11-1987
		NL 8203512 A	05-04-1983
		PT 75526 A,B	01-10-1982
		SE 453292 B	25-01-1988
		SE 8205105 A	08-09-1982
		US 4543360 A	24-09-1985
		US 4661511 A	28-04-1987
		YU 202382 A	30-06-1985

For all information concerning this annex: See European Patent Office Official Journal No. 12/82

ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT
RELATIVE TO EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.

EP 99 40 1251

This annex indicates the patent family members relative to the patent documents cited in the European search report referenced above.
Said members were contained in the computer files of the European Patent Office on date: 06 SEP 1999
This information is provided for indicative purposes only and the European Patent Office is in no way liable for the information given.

Patent document cited in the search report	Date of publication	Patent family member(s)	Date of publication
FR 2512446 A		YU 225584 A	30-06-1985
		ZA 8206637 A	27-06-1984
EP 0406734 A	09-01-1991	US 5166170 A	24-11-1992
		AU 5801990 A	03-01-1991
		CA 2020298 A	04-01-1991
		JP 3044370 A	26-02-1991
		PT 94573 A	20-03-1991
		US 5214059 A	25-05-1993

For all information concerning this annex: See European Patent Office Official Journal No. 12/82

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 963 981 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
15.12.1999 Bulletin 1999/50

(51) Int Cl.⁶: C07D 307/79, C07D 333/54,
C07D 307/80, C07D 333/56,
C07D 209/08, C07D 409/04,
A61K 31/34

(21) Numéro de dépôt: 99401251.6

(22) Date de dépôt: 25.05.1999

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

(72) Inventeurs:
• Charpentier, Bruno
06410 Blot (FR)
• Nedoncelle, Philippe
06130 Grasse (FR)

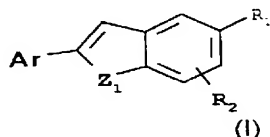
(30) Priorité: 12.06.1998 FR 9807438

(74) Mandataire: Tezier Herman, Béatrice
L'OREAL-DPI
6 rue Bertrand Sincholle
92585 Clichy Cédex (FR)

(71) Demandeur: Galderma Research & Development,
S.N.C.
06560 Valbonne (FR)

(54) Composés biaryles hétérocycliques aromatiques, compositions pharmaceutiques et cosmétiques les contenant et utilisations

(57) L'invention concerne de nouveaux composés biarylhétérocycliques aromatiques qui présentent comme formule générale (I):



ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

EP 0 963 981 A1

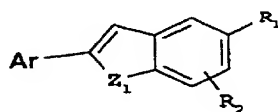
Description

[0001] L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés biarylhétérocycliques aromatiques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

[0002] Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques (ou autres) liées à un désordre de la kératinisation, des affections à composante inflammatoire et/ou immunoallergique et de l'hyperprolifération des tissus d'origine ectodermique (peau, épithélium...), qu'elle soit bénigne ou maligne. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement de maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent notamment une application en ophtalmologie dans le traitement des cornéopathies.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

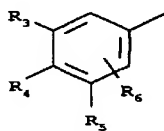
[0003] La présente invention concerne des composés qui peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



I

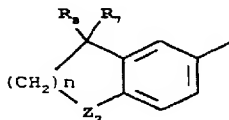
dans laquelle,

Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (II)-(IV) suivantes :



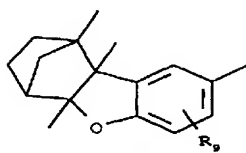
II

R₃, R₄, R₅, et R₆ ayant les significations données ci-après,



III

n , Z_2 , R_7 et R_8 ayant les significations données ci-après,



IV

R_9 ayant la signification donnée ci-après,

Z_1 représente un atome d'oxygène, de soufre ou le radical NR' ,
 R' ayant la signification donnée ci-après,

Z_2 représente $C(R_7R_8)$, O, NR' , S, SO, ou SO_2 ,
 R_7 , R_8 , R' ayant les significations données ci-après,

R_1 représente

- (i) un radical $-CH_3$,
- (ii) un radical $-(CH_2)_m-O-R_{10}$,
- (iii) un radical $-CH_2-O-CO-R_{11}$
- (iv) un radical $-(CH_2)_x-CO-R_{12}$
- (v) un radical $-(CH_2)_x-CO-OR_{13}$

R_{10} , R_{11} , R_{12} et R_{13} , m , x et t ayant les significations données ci-après,

R_2 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkoxy linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone, ou un radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$,

R_3 et R_5 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou un radical cycloalkyle, avec les conditions suivantes :

- R_3 et R_5 ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène,
- lorsque R_3 ou R_5 représente un radical adamantyl alors Z_1 est différent d'un atome d'oxygène,

R_4 représente un radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$, un radical $-(Y)_q-(CH_2)_6-R_{14}$, un radical $-(CH_2)_z-Y-(CH_2)_6-R_{14}$, ou un radical $-CH=CH-(CH_2)_w-R_{14}$,

Y et R_{14} ayant les significations données ci-après,
 q , z , s , w , identiques ou différents ayant les significations données ci-après,

R_6 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkoxy linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone ou un radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$,

R_7 et R_8 identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur,

R_9 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkoxy linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone, ou un radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$,

R_{10} représente un hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R_{11} représente un radical alkyle inférieur,

R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical $-N(R'', R''')$,
 R'' et R''' ayant les significations données ci-après,

R_{13} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono- ou polyhydroxyalkyle,

R_{14} représente un radical choisi parmi :

- (i) un atome d'hydrogène,
- (ii) un radical alkyle inférieur,
- (iii) un radical alkényle,
- (iv) un radical alkynyle,
- (v) un radical cycloaliphatique ayant de 3 à 6 atomes de carbone,
- (vi) un radical mono ou polyhydroxyalkyle, les groupements hydroxyles pouvant optionnellement être protégés sous forme de méthoxy, acétoxy ou acétonide,
- (vii) un radical $CO-R_{12}$,
- (viii) un radical $COO-R_{13}$,
- (ix) un radical hydroxyle, un radical $O-R_{15}$ ou $O-CO-R_{15}$, à la condition que R_4 représente le radical $-(Y)_q-$ $(CH_2)_s-R_{14}$ avec q est égal à 0,

Y , et R_{15} ayant les significations données ci-après,
 q et s ayant les significations données ci-après,

R_{15} représente un radical alkyle inférieur,

R' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un groupement protecteur de la fonction amine,

R^* et R'' identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, ou encore, R^* et R'' pris ensemble, forment un hétérocycle,

Y représente S , O ou $S(O)_t$,
 t ayant la signification donnée ci-après,

m représente un nombre entier pouvant prendre une valeur allant de 0 à 2,
 n représente un nombre entier pouvant prendre la valeur 1 ou 2,
 q représente un nombre entier pouvant prendre la valeur 0 ou 1,
 s représente un nombre entier pouvant prendre une valeur entière allant de 0 à 12,
 t représente un nombre entier pouvant prendre une valeur allant de 0 à 3,
 w représente un nombre entier pouvant prendre une valeur entière allant de 0 à 10,
 x représente un nombre entier pouvant prendre une valeur allant de 0 à 2,
 z représente un nombre entier pouvant prendre la valeur 1, 2 ou 3,

[0004] L'invention vise également les isomères optiques ou géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels.

[0005] Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels par addition d'une base, il s'agit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc ou d'une amine organique.

[0006] Lorsque les composés se présentent sous forme de sels, par addition d'un acide, il s'agit de sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables obtenus par addition d'un acide minéral ou organique, en particulier l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, citrique, fumarique, hémisuccinique, maléique et mandélique.

[0007] Selon la présente invention, on entend par radical alkyle inférieur un radical linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone et, de préférence, les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, n-butyle et tertibutyle.

[0008] Par radical alkyle on entend un radical linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et de préférence les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle et hexyle.

[0009] Par radical alkényle on entend un radical linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone comportant une ou plusieurs doubles liaisons.

[0010] Par radical alkynyle on entend un radical linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone comportant une à plusieurs triple liaisons.

Parmi les atomes d'halogène, on préfère un atome de fluor, de chlore ou de brome.

[0011] Par groupement protecteur de fonction amine, on entend les groupements correspondants décrits dans "Protecting groups in organic synthesis" by T.W. Greene, Ed. by John Wiley and Sons (1981), et, de préférence un groupement formamide, acétamide, chloracétamide, trifluoroacétamide ou benzyloxycarbonyle.

5 **[0012]** Par radical cycloalkyle, on entend un radical alcane cyclique ou polycyclique contenant de 1 à 10 atomes de carbone, éventuellement substitué par :

- un ou plusieurs atomes d'halogène,

10 et/ou

- un ou plusieurs radicaux hydroxyles,

De préférence le radical cycloalkyle est choisi parmi un radical adamantyle ou un radical 1-méthylcyclohexyle.

15 **[0013]** Par radical monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

[0014] Parmi les radicaux alkoxy, linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone on préfère les radicaux de 1 à 9 atomes de carbone, notamment les radicaux méthoxy, propyloxy, pentyloxy, heptyloxy.

20 **[0015]** Par radical polyhydroxyalkyle, on entend un radical contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou un résidu de pentaérythritol.

[0016] Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

25 **[0017]** Par radical cycloaliphatique ayant de 3 à 6 atomes de carbone, on entend de préférence un radical cyclopropyle ou un radical cyclohexyle.

[0018] Parmi les composés entrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

- 30 - 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylate de méthyle,
- Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-5-benzo(b)thiophène carboxylate de méthyle,
- 35 - Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-5-benzo(b)thiophène carboxylique,
- Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-5-indole carboxylique,
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-5-indole carboxylate de méthyle,
- 40 - Acide 2-(1,2,3,4,4a,9b-Hexahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophène-5-carboxylique,
- 2-(1,2,3,4,4a,9b-Hexahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophène-5-carboxylate de méthyle,
- 45 - Acide 2-(1,2,3,4,4a,9b-Hexahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-benzo(b)furanne-5-carboxylique ;
- 50 - Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-3-méthoxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique,
- Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-3-méthoxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)thiophène carboxylique,
- Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-3-n-propyloxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)thiophène carboxylique,
- 55 - Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-3-n-propyloxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique,
- Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-3-n-heptyloxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique,

[0019] Selon la présente invention, les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels au moins l'une des, et de préférence toutes les, conditions suivantes sont remplies:

- 5 - R_1 est un radical $-(CH_2)_x-CO-R_{12}$ ou $-(CH_2)_x-CO-O-R_{13}$
- R_2 est un hydrogène
- Z_1 est un atome d'oxygène ou de soufre
- Ar est choisi parmi
le radical IV dans lequel :
- 10 - R_9 est un atome d'hydrogène
- ou le radical III dans lequel :
- Z_2 est un radical C(R_7 , R_8)
- 15 - $n=2$

[0020] La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), en particulier selon les schémas réactionnels donnés aux figures 1 et 2.

[0021] Ainsi les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus (figure 1) par la méthode de type A.

20 [0022] Cette méthode consiste à faire réagir un dérivé (V) portant une fonction alcool, thiol ou amine sur un dérivé aromatique portant une fonction carboxylique activée (VI), Ar ayant la signification décrite dans la formule générale (I).

[0023] Le composé intermédiaire obtenu VII est alors soumis à une réaction de bromation radicalaire pour conduire au dérivé VIII.

25 [0024] Après réaction en présence d'une triaryl phosphine ou d'un trialkyl phosphite, les dérivés résultants sont cyclisés en milieu basique. La base peut être un hydroxyde ou un carbonate de métal alcalin comme la lithine ou le carbonate de potassium, un hydruure de métal alcalin (hydruure de sodium), un alcoolate de métal alcalin (méthylate de sodium) ou une amine tertiaire (DBU, diazabicycloundécène) ou un amidure alcalin (di-isopropylamidure de lithium).

[0025] Les composés de formule générale (I) peuvent également être obtenus (figure 2) par la méthode de type B.

30 [0026] Dans cette méthode, les dérivés sont obtenus par réaction "one-pot" entre une forme activée de l'acide carboxylique aromatique VI sur un dérivé aromatique de formule IX portant une fonction alcool, thiol ou amino en ortho d'un groupe bromure de méthyltriphenylphosphonium. Cette réaction est effectuée en présence d'une amine tertiaire comme la triéthylamine.

35 [0027] Les produits de formule générale (I) ainsi obtenus peuvent servir de produits de départ pour la fabrication d'autres composés de formule générale (I). Ces produits sont obtenus selon les méthodes classiques de synthèse employées en chimie, telles que celles décrites dans "Advanced Organic Chemistry" de J. March; John Wiley and Sons, 1985.

[0028] Par exemple, on peut procéder aux modifications fonctionnelles sur le groupe R_1 comme indiqué ci-dessous:

40	acide carboxylique	-> ester
	ester	-> acide carboxylique
	acide	-> chlorure d'acide
	chlorure d'acide	-> amide
	acide	-> amide
	acide	-> alcool
45	alcool	-> aldéhyde
	amide	-> amine
	thiol	-> thioéther
	thioéther	-> sulfoxyde
	thioéther	-> sulfone
50	acide sulfonique	-> ester sulfonique
	acide sulfonique	-> sulfonamide
	acide sulfonique	-> ester sulfonique

55 [0029] Les composés de formule générale (I) présentent une activité agoniste ou antagoniste vis à vis de l'expression d'un ou plusieurs marqueurs biologiques dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de la souris (Skin Pharmacol. 3, p.256-267, 1990) et/ou sur la différenciation des kératinocytes humains in vitro (Skin Pharmacol. 3 p.70-85, 1990). Ces tests susmentionnés montrent les activités des composés dans les domaines de la différenciation et de la prolifération. Les activités peuvent aussi être mesurées dans des tests de transactivation

cellulaire à l'aide de récepteurs recombinants RARs selon la méthode B.A. Bernard et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, 1992, vol. 186, 977-983.

[0030] La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) tels que décrits ci-dessus.

5 [0031] Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

1) Pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médica-
10 menteuse ou professionnelle.

2) Pour traiter d'autres types de trouble de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal).
15

3) Pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respi-
20 ratoire ou encore l'hypertrophie gingivale; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation.

4) Pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment
25 dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires.

5) Pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène.

6) Pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies.
30

7) Pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique.

8) Pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie cutanée.
35

9) Pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures.

40 10) Pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple.

11) Dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocyaires.
45

12) Dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite.

13) Dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général.

50 14) Dans la prévention ou le traitement de l'alopécie.

15) Dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique.

16) Dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose.

55 [0032] Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres rétinoïdes, avec des ligands des récepteurs RXR, avec des dérivés de la vitamine D, avec des corticostéroïdes ou des oestrogènes, en association avec des anti-oxydants, avec des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou encore avec des bloqueurs de canaux potassiques.

[0033] Par ligand des récepteurs RXR, on entend, soit l'acide rétinolique 9-cis, soit un analogue synthétique se liant sur ces RXR.

[0034] Par vitamines D ou leurs dérivés on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃.

5 **[0035]** Par antiradicaux libres on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux.

[0036] Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique, ascorbique, les dérivés d'acide salicylique, ainsi que leurs sels, amides ou esters.

10 **[0037]** Par bloqueurs de canaux potassiques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

[0038] La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

15 **[0039]** La présente invention a donc aussi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, caractérisée par le fait qu'elle comporte, dans un support pharmaceutiquement acceptable au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques, ou un de ses sels.

[0040] L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

20 **[0041]** Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

25 Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/kg en poids corporel en 1 à 3 prises.

[0042] Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont destinées au traitement de la peau et des muqueuses et se présentent sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique.

30 **[0043]** Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

[0044] Ces compositions pour la voie topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001 et 5 % par rapport au poids total de la composition.

35 **[0045]** Les composés de formule (I) selon l'invention, trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

40 **[0046]** Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres rétinoïdes, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, en association avec des anti-radicaux libres, avec des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou encore avec des bloqueurs de canaux ioniques.

45 **[0047]** Les différents produits pris en association avec les composés de la présente invention étant tels que définis ci-dessus.

[0048] La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule I l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition se présentant notamment sous forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

50 **[0049]** La concentration en composé de formule I dans les compositions cosmétiques est comprise entre 0,001 et 3 % en poids.

55 **[0050]** Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent, en outre, contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azelaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émouillants; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels et leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine

et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolinones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,4-diphénylimidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment le b-carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés et enfin, les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et les amides.

[0051] Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

[0052] On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation des composés actifs de formule I selon l'invention ainsi que des exemples de compositions les contenant.

A. EXEMPLES DE COMPOSES

1) SELON LA VOIE DE SYNTHÈSE ILLUSTRÉE PAR LA FIGURE 1

Exemple 1 : 2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)furanne carboxylate de méthyle

a) Acide-3-méthyl-4-hydroxybenzoïque

[0053] On mélange 32,4 g d'orthocrésol avec 375 ml (1,87 mole) de soude 5N, puis ajoute 25 g de b-cyclodextrine et 1,88 g de cuivre métallique en poudre. On ajoute en 10 minutes 65 ml (0,58 mmole) de tétrachlorure de carbone et on chauffe à 80°C sous agitation pendant 16 heures. On refroidit le milieu réactionnel, on verse sur un mélange HCl 2N glacé et extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Après purification sur silice en éluant avec de l'éther éthylique pur, on isole 40 g (88%) d'un solide rouge, utilisé directement pour l'étape 1b.

b) 3-Méthyl-4-hydroxybenzoate de méthyle

[0054] Le composé obtenu dans l'exemple 1a est solubilisé dans 650 ml de méthanol et traité par 10 ml d'acide sulfurique concentré puis chauffé à reflux pendant 16 heures.

Après refroidissement, évaporation du méthanol et addition d'eau, le produit est extrait à l'éther éthylique, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le produit est purifié par chromatographie sur silice en éluant par le mélange: dichlorométhane/éther éthylique (90:10), pour conduire à 33,1 g (76%) d'un solide rose. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.27 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.83 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.84 (s, 1H).

c) 3-Méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphthoxy)-benzoate de méthyle

[0055] A 18,6 g (80 mmoles) d'acide 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtalène carboxylique, on ajoute goutte à goutte 11,7 ml (160 mmoles) de chlorure de thionyle et chauffe le milieu à 80°C pendant 2h 30. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et solubilisé dans 150 ml de THF anhydre. La solution ainsi obtenue est additionnée goutte à goutte sur une solution à 0°C contenant 13,3 g (80 mmoles) du phénol obtenu à l'exemple 1a et 12,3 ml (88 mmoles) de triéthylamine, dans 50ml de THF sec. Le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à la température ambiante, puis on ajoute de l'eau et extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est purifié sur silice, en éluant par un mélange dichlorométhane/hexane (60:40) pour conduire, après évaporation des solvants, à 15,6 g (51%) du dérivé attendu, sous forme d'un produit solide blanc. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.73 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.92 à 7.99 (m, 3H), 8.17 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz).

d) 3-Bromométhyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphthoxy)-benzoate de méthyle

[0056] A une solution de 6 g (17,35 mmoles) du dérivé obtenu dans l'exemple 1c, dans 70 ml de tétrachlorure de carbone, on ajoute 3,1g (17,35 mmoles) de N-bromosuccinimide, quelques cristaux de peroxyde de benzoyle et on chauffe le milieu réactionnel à 80°C pendant 8 heures. Après refroidissement et addition d'eau, le produit est extrait par du dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Après purification sur silice dans l'éluant: hexane/acétate d'éthyle (93:7), on isole 4,7g (65%) du dérivé attendu sous forme

de produit solide blanc. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (br d, 12H), 1.73 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.40 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.00 (dd, 1H, $J = 8.3 / 1.9$ Hz), 8.07 (dd, 1H, $J = 8.5 / 1.9$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 8.26 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz).

5 e) 2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylate de méthyle

[0057] 4,7 g (10,23 mmoles) du dérivé obtenu dans l'exemple 1d, en solution dans 40 ml de THF anhydre, sont traités par 3,1 g (11,7 mmoles) de triphényl phosphine et chauffés à 80°C pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute goutte à goutte 1,76 ml (11,7 mmoles) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), agite une heure à 35°C, acidifie à pH 1 (HCl 2N), puis extrait par de l'éther éthylique. Après extraction par de l'éther éthylique, traitement habituel de la phase organique et évaporation, le produit est purifié sur silice dans le mélange: hexane/dichlorométhane, (60:40) pour conduire après évaporation, à 2,5 g (67%) du dérivé attendu sous forme d'un produit solide blanc. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J = 8.3 / 1.8$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.00 (dd, 1H, $J = 8.6 / 1.7$ Hz), 8.29 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz).

Exemple 2: Acide 2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique

[0058] On place 2,5 g (6,9 mmoles) du composé obtenu dans l'exemple 1 dans 160 ml de méthanol et on les traite par 13,8 ml de soude 5N (69 mmoles). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, évaporation du méthanol et acidification, le résidu obtenu est extrait par de l'éther éthylique. La phase organique est alors lavée à l'eau, séchée et évaporée pour conduire à 2,4 g (100%) du dérivé attendu sous forme de solide blanc fondant à 273°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.27 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.67 (s, 4H), 7.46 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.53 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, $J = 8.3 / 1.3$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.93 (dd, 1H, $J = 8.6 / 1.6$ Hz), 8.27 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 12.93 (s, 1H).

Exemple 3: 2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-5-benzo(b)thiophène carboxylate de méthyle

3a) 3-Méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphthoylthio)-benzoate de méthyle

[0059] A une solution contenant 23,2 g (100 mmoles) d'acide 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtalène carboxylique dans 100 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 21,9 ml (110 mmoles) de dicyclohexylamine. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min à température ambiante, puis le dichlorométhane est évaporé et on reprend par 200 ml d'éther éthylique. Le précipité est séché puis on solubilise 6,8 g (16,5 mmoles) de ce sel dans 20 ml de dichlorométhane et on ajoute goutte à goutte 1,9 ml (26,3 mmoles) de chlorure de thionyle. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Après filtration du chlorhydrate de dicyclohexylamine, le milieu réactionnel est évaporé, puis le chlorure d'acide obtenu est repris dans 30 ml de THF anhydre. On ajoute alors, goutte à goutte, une solution froide composée de 3 g (16,5 mmoles) de 3-méthyl-4-mercapto benzoate de méthyle, de 2,52 ml (18,1 mmoles) de triéthylamine en solution dans 10 ml de THF sec. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à température ambiante, puis on ajoute de l'eau et extrait le produit à l'éther éthylique. Après un traitement habituel de la phase organique et purification sur silice dans l'éluant hexane/ dichlorométhane (50:50), on isole 5,77 g (88%) du produit attendu, sous forme d'un solide blanc. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 / 1.33 (d, 12H), 1.72 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 7.43 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (dd, 1H, $J = 8.3 / 2.0$ Hz), 7.90 (dd, 1H, $J = 8.0 / 2.0$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz).

3b) 3-Bromométhyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphthoylthio)-benzoate de méthyle

[0060] On dissout 5,77g (14,5 mmoles) du dérivé obtenu dans l'exemple 3a, dans 70 ml de tetrachlorure de carbone, on ajoute 2,72 g (15,3 mmoles) de N-bromosuccinimide et chauffe le milieu réactionnel à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement et addition d'eau, le produit est extrait par du dichlorométhane et la phase organique traitée conventionnellement. Après chromatographie sur silice dans le mélange hexane/ acétate d'éthyle, 90:10, on isole 5 g (72%) du produit attendu sous forme d'un solide blanc. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 / 1.33 (d, 12H), 1.72 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 7.44 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.82 (dd, 1H, $J = 8.3 / 1.9$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 8.03 (dd, 1H, $J = 8.1 / 1.8$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz).

3c) 2-(5,6,7,8-Tétrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-5-benzo(b)thiophène carboxylate de méthyle

[0061] 5 g (10,5 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 3b en solution dans 50 ml de THF anhydre sont traités

par 3,2 g (12,1 mmoles) de triphénylphosphine et chauffés à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute goutte à goutte 1,8 ml (12,1 mmoles) de DBU, agite une heure à 35°C, acidifie à pH 1 (HCl 2N), puis extrait par de l'éther éthylique. Après traitement habituel de la phase organique et purification sur silice dans l'éluant hexane/dichlorométhane (60:40), on obtient après évaporation, 2,65 g (66%) du dérivé attendu, sous forme d'un solide blanc. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 7.37 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.47 (dd, 1H, J = 8.2 / 1.9 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.95 (dd, 1H, J = 8.5 / 1.5 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 0.9 Hz).

Exemple 4: Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-5-benzo(b)thiophène carboxylique

[0062] Le composé obtenu dans l'exemple 3 (2,65 g ; 7,0 mmoles) en solution dans 150 ml de méthanol, est traité par 14 ml (70 mmoles) de soude 5N. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, évaporation du méthanol et acidification, le produit est extrait par de l'éther éthylique. Après traitement de la phase organique, on recueille 2,36 g (92%) du dérivé attendu sous forme d'un produit solide blanc, fondant à 244°C. ¹H NMR (DMSO d₆) δ 1.26 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.57 (s, 4H), 7.42 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.98 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.46 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).

Exemple 5 : 2-(1,2,3,4,4a,9b-Hexahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophène-5-carboxylate de méthyle

5a) 3-Méthyl-4-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-carbonylthio)-benzoate de méthyle

[0063] 8,5 g (18,7 mmoles) du sel de dicyclohexylamine de l'acide -1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuranne-8-carboxylique sont convertis en chlorure d'acide comme décrit dans la préparation de l'exemple 3a et sont mis en solution dans 40 ml de THF. On ajoute alors cette première solution goutte à goutte à une seconde, composée de 3,42 g (18,7 mmoles) de 2-méthyl-4-méthoxycarbonylthiophénol et 2,87 ml (20,6 mmoles) de triéthylamine dans 12 ml de THF. On laisse sous agitation 1h à température ambiante, ajoute de l'eau et extrait à l'éther éthylique. Après traitement habituel de la phase organique et chromatographie dans le mélange dichlorométhane/hexane (50:50), on isole 6,6 g (81%) du dérivé attendu sous forme d'un produit solide blanc. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86 à 1.68 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.28 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 2.45 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.80 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.90 (dd, 1H, J = 8.0 / 1.4 Hz), 7.95 (dd, 1H, J = 8.5 / 2.0 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 2.0 Hz).

5b) 3-Bromométhyl-4-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-carbonylthio)-benzoate de méthyle

[0064] Le dérivé obtenu dans l'exemple 5a (5,84 g ; 13,9 mmoles), placé dans 180 ml de tétrachlorure de carbone, est traité par 2,5 g (14,75 mmoles) de N-bromosuccinimide. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 24 heures pour conduire après le même traitement que dans l'exemple 1d à 2,2 g (32%) du dérivé attendu sous forme d'un produit solide blanc. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86 à 1.68 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.28 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.95 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 6.81 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.97 (dd, 1H, J = 8.5 / 1.9 Hz), 8.02 (dd, 1H, J = 8.1 / 1.8 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 1.6 Hz).

5c) 2-(1,2,3,4,4a,9b-Hexahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophène-5-carboxylate de méthyle.

[0065] Le composé obtenu dans l'exemple 5b (2,2 g, 4,27 mmoles), en solution dans 20 ml de THF, est traité par 1,3 g (4,9 mmoles) de triphénylphosphine, puis par 0,73 ml (4,9 mmoles) de DBU, dans les conditions décrites de l'exemple 1. On isole, après le même traitement, suivi d'une chromatographie dans le mélange dichlorométhane/hexane, (40:60), 0,64 g (36 %) du dérivé attendu, sous forme d'un produit solide blanc. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.85 à 1.68 (m, 6H), 1.24 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.26 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 3.96 (s, 3H), 6.79 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H, J = 8.3 / 1.8 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 8.5 / 1.4 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 1.7 Hz).

Exemple 6 : Acide 2-(1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophène-5-carboxylique

[0066] Le composé obtenu dans l'exemple 5 (0,64 g ; 1,53 mmole), est placé dans 35 ml de méthanol et 100 ml de THF, puis on ajoute 7,6 ml de soude 2N et chauffe à 40°C pendant 2 heures. Après le même traitement que pour isoler le composé de l'exemple 1, suivi d'un empilage dans l'hexane, on obtient 0,54 g (87%) du dérivé attendu, sous forme d'un produit solide blanc fondant à 256°C. ¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.83 à 0.92 (m, 2H), 1.05 à 1.15 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.72 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 2.20 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.52 à 7.54 (d + s, 2H), 7.84 à 7.88 (d + s, 2H), 8.04 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.39 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).

Exemple 7: Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-3-méthoxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique**7a) 2-Méthoxy-3-acétyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl naphtyl naphtalène**

[0067] 40 g (162,3 mmoles) de 2-hydroxy-3-acétyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl naphtyl naphtalène sont dissous dans 250 ml de DMF et sont ensuite refroidis à 0°C. On ajoute alors lentement 5,12 g (170,5 mmoles) d'hydruure de sodium, puis ajoute goutte à goutte 24,2 ml (170,5 mmoles) d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation une nuit à température ambiante, puis versé dans de l'eau glacée. On extrait par de l'éther éthylique puis, après un traitement habituel suivi d'une chromatographie dans le mélange dichlorométhane/hexane (40:60), on isole 36,0 g (85%) d'un produit cristallisé blanc cassé. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.68 (s, 4H), 2.59 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H).

7b) Acide 2-Méthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8, tetraméthyl naphtalène-3-carboxylique

[0068] A une solution de 440 ml de soude 5 N, refroidie à 0°C, on ajoute 91 g (570 mmoles) de brome, puis une solution de 35,9 g (138 mmoles) du composé obtenu dans l'exemple 7a en solution dans 275 ml de dioxanne. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures, puis neutralisé avec HCl 5N et extrait à l'éther éthylique. On lave la phase organique à l'eau, au thiosulfate de sodium, la rince jusqu'à pH neutre, sèche, filtre et évapore les solvants. On purifie sur silice avec l'éluant éther éthylique/hexane (40:60). On obtient 27,7 g (77%) du dérivé attendu, sous forme d'un solide blanc rosé. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.69 (s, 4H), 4.06 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

7c) 2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-3-méthoxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylate de méthyle

[0069] 5,25 g (20 mmoles) de l'acide obtenu dans l'exemple 7b sont convertis en chlorure d'acide, comme décrit dans l'exemple 1c, et sont dissous dans 90 ml de toluène. On ajoute alors cette solution goutte à goutte à une solution contenant 10,65 g (21 mmoles) de bromure de 2-hydroxy-4-méthoxycarbonylbenzyltriphenyl phosphonium (obtenu d'après la méthode décrite dans le brevet EP 732 328) et 7,6 ml (54,4 mmoles) de triéthylamine dans 150 ml de toluène. On chauffe à reflux le mélange réactionnel pendant 15 minutes. On refroidit, reprend par de l'éther éthylique, acidifie par de l' HCl 2N et extrait à l'éther éthylique. Après le traitement habituel de la phase organique et purification sur silice dans l'éluant dichlorométhane/hexane (60:40), on obtient 2,95 g (38%) d'un produit solide blanc. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, J = 8.6 / 1.8 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

Exemple 8: Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-3-méthoxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique

[0070] 2,9 g (7,39 mmoles) du composé obtenu dans l'exemple 7 en solution dans 160 ml de méthanol, sont traités par 15 ml de soude 5N dans les conditions décrites pour la synthèse de l'exemple 2. On isole après le même traitement, suivi d'une recristallisation dans un mélange éther éthylique/hexane (30:70), 2,43 g (87%) d'un produit solide blanc fondant à 280°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 3.99 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.95 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H, J = 8.6 / 1.7 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 1.3 Hz).

Exemple 9: 2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-3-n-propyloxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylate de méthyle**9a) 2-n-Propyloxy-3-acétyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-naphtyl-naphtalène**

[0071] On traite 35,6 g (0,14 mole) de 2-hydroxy-3-acétyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-naphtyl-naphtalène en solution dans 300 ml de DMF, par 4,5 g d'hydruure de sodium, puis par 18,7 g de bromure de n-propyle, dans les conditions décrites dans l'exemple 7a. On isole, après le même traitement et une chromatographie sur silice dans l'éluant éther éthylique/hexane (5:95), 27,3 g (65%) du dérivé attendu sous forme d'un solide blanc. ¹H NMR (CDCl₃) d 1.08 (t, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.67 (s, 4H), 1.87 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 4.01 (t, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

9b) Acide 2-n-propyloxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-naphtalène-3-carboxylique

[0072] On traite 27,3 g du composé obtenu dans l'exemple 9a, en solution dans 190 ml de dioxanne, par une solution d'hypobromite de sodium constituée de 300 ml de soude 5 N, placée à 0°C et 62,4 g de brome dans les conditions décrites dans l'exemple 7b. On isole après le même traitement, 24,1 g (88%) du composé attendu, sous forme d'un solide blanc. ¹H NMR (CDCl₃) d 1.10 (t, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.69 (s, 4H), 1.94 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 6.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 11.06 (br s, 1H).

9c) 2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-3-n-propyloxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylate de méthyle

[0073] 5,8 g (20 mmoles) de l'acide obtenu dans l'exemple 9b, sont convertis en chlorure d'acide, comme décrit dans l'exemple 1c, puis sont traités par 10,65 g (21 mmoles) de bromure de 2-hydroxy-5-méthoxycarbonylbenzyltriphenyl phosphonium, et 7,6 ml (54,4 mmoles) de triéthylamine dans les conditions décrites dans l'exemple 5 (synthèse de type b). Après le même traitement, suivi d'une chromatographie sur silice dans l'éluant: dichlorométhane/hexane (40:60), on obtient 3,1 g (37%) d'un produit solide blanc. ¹H NMR (CDCl₃) d 1.15 (t, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.71 (s, 4H), 1.97 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, J = 8.6 / 1.6 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 1.4 Hz).

Exemple 10: Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-3-n-propyloxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique

[0074] 3,05 g (7,25 mmoles) du composé obtenu dans l'exemple 9, en solution dans 160 ml de méthanol, sont traités par 14,5 ml de soude 5N dans les conditions décrites dans la synthèse de l'exemple 2. On isole, après le même traitement, suivi d'une recristallisation dans un mélange éther éthylique/hexane (30:70), 2,7 g (92%) d'un produit solide blanc fondant à 256°C. ¹H NMR (CDCl₃) d 1.15 (t, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 1.98 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.96 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H, J = 8.6 / 1.7 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

Exemple 11: 2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-3-n-heptyloxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylate de méthyle**11a) 2-n-Heptyloxy-3-acétyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-naphtalène**

[0075] On traite 40 g (0,16 mole) de 2-hydroxy-3-acétyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-naphtyl-naphtalène en solution dans 350 ml de DMF, par 5,1 g d'hydruure de sodium puis par 26,8 ml de bromure de n-heptyle dans les conditions décrites dans l'exemple 7a. On isole, après le même traitement suivi d'une chromatographie sur silice dans l'éluant dichlorométhane/hexane (40:60), 42,9 g (77%) du dérivé attendu sous forme d'une huile jaune. ¹H NMR (CDCl₃) d 0.82 à 0.92 (m, 5H), 1.27 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.30 à 1.51 (m, 6H), 1.67 (s, 4H), 1.84 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 4.03 (t, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

11b) Acide 2-n-heptyloxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-naphtalène-3-carboxylique

[0076] On traite 42,7 g du composé obtenu dans l'exemple 11a en solution dans 250 ml de dioxanne, par une solution d'hypobromite de sodium constituée de 397 ml de soude 5 N, refroidie à 0°C, et 81,8 g de brome dans les conditions décrites dans l'exemple 7b. On isole après le même traitement, suivi d'une chromatographie sur silice, 39,9 g (93%) du dérivé attendu sous forme d'un produit solide blanc. ¹H NMR (CDCl₃) d 0.90 (t, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.30 à 1.49 (m, 8H), 1.69 (s, 4H), 1.91 (m, 2H), 4.22 (t, 2H), 6.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

11c) 2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-3-n-heptyloxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylate de méthyle

5 **[0077]** 6,9 g (20 mmoles) de l'acide obtenu dans l'exemple 11b, sont convertis en chlorure d'acide, comme décrit dans l'exemple 1c, puis sont traités par 10,65 g (21 mmoles) de bromure de 2-hydroxy-5-méthoxycarbonylbenzyltri-
 10 phénylphosphonium et 7,6 ml (54,4 mmoles) de triéthylamine dans les conditions décrites dans l'exemple 7c. On obtient, après le même traitement, suivi d'une chromatographie sur silice dans l'éluant: dichlorométhane/heptane (35:65), 3,8g (40%) d'un produit solide blanc. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (t, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.25 à 1.59 (m, 8H), 1.71 (s, 4H), 1.96 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, J = 8.6 / 1.7 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 1.2 Hz).

Exemple 12: Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-3-n-heptyloxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique

15 **[0078]** 3,7 g (7,8 mmoles) du composé obtenu dans l'exemple 11 en solution dans 160 ml de méthanol, sont traités par 15,7 ml de soude 5N dans les conditions décrites pour la synthèse de l'exemple 2. On isole, après le même traitement suivi d'une recristallisation dans un mélange éther éthylique/hexane 3,5 g (98%) d'un produit solide blanc fondant à 200°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.34 à 1.61 (m, 8H), 1.72 (s, 4H), 1.96 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.97 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H, J = 8.6 / 1.7 Hz), 8.41 (d, 1H, J = 1.3 Hz).

Exemple 13: Acide 2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-5-indolecarboxylique**13a) 3-Méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylcarbonyl amino)-benzoate de méthyle**

25 **[0079]** L'acide 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène carboxylique (37,7g ; 162,6mmoles) est converti en chlorure d'acide comme indiqué dans l'exemple 3a. Après le même traitement, ce chlorure d'acide est ajouté à une solution refroidie à 0°C contenant 25 g (157,3 mmoles) de 3-méthyl-5 hydroxybenzoate de méthyle et 16,2ml de triéthylamine en solution dans 500 ml de THF. Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à température ambiante et traité comme indiqué à l'exemple 1c, pour conduire à 55,12 g (86%) du dérivé attendu, sous forme d'un produit solide blanc, fondant à 177-178°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (s, 6H), 1.34 (s, 6H); 1.72 (s, 4H), 2.38(s, 3H), 3.90(s, 3H), 7.42 (d, J = 8, 1H); 7.53 (dd, J = 8 / 2 Hz, 1H), 7.81 (br, NH), 7.89-7.96 (m, 3H); 8.32 (d, J = 8Hz, 1H).

13b) 3-Méthyl-4-[N-tert-Butoxycarbonyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtamido)]-benzoate de méthyle

35 **[0080]** L'amide obtenu à l'exemple 13a(48g, 126,5 mmoles) est dissout dans 200ml de DMF puis est traité par 7,6g d'hydruure de sodium (à 80%) introduit en petites quantités. Après cessation du dégagement d'hydrogène, on ajoute goutte à goutte 55,2g(2eq) de di-tert-butylidicarbonate en solution dans 50ml de DMF. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 16h. La réaction est versée dans l'eau, extraite à l'éther, lavée et rincée pour conduire à 59g (97%) du dérivé attendu sous forme d'une huile rose. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (s, 9H), 1.28 (s, 12H), 1.70 (s, 4H); 2.35 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.25 (d, 2Hz, 1H), 7.36 (d, 8Hz, 1H); 7.47 (dd, 8 / 2 Hz, 1H); 7.65 (d, 2Hz, 1H), 7.92 (dd, 8 / 2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H).

13c) 3-Bromométhyl-4-[N-tert-Butoxycarbonyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtamido)]-benzoate de méthyle

45 **[0081]** Le dérivé obtenu à l'exemple 13b (24,5g, 51 mmoles) est mis en solution dans du tétrachlorure de carbone est traité par 9g (50,6 mmoles) de N-bromosuccinimide, 54g (51 mmoles) de carbonate de sodium et 0,37g (1,5 mmoles) de peroxyde de benzoyle. La réaction est irradiée par une lampe de 1000W durant 30 min. Après évaporation, le résidu est chromatographié sur silice et élué dans le mélange CH₂Cl₂ / heptane (20:80) pour conduire à 10,5g (36%) d'un produit amorphe. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (s, 9H); 1.30 (s, 6H); 1.32 (s, 6H); 1.71 (s, 4H); 3.94 (s, 3H), 4.49 (s, 2H); 7.33 (d, J = 8Hz, 1H); 7.40 (d, J = 8Hz, 1H); 7.53 (dd, J = 8 / 2 Hz, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.09 (dd, J = 2 / 8, 1H); 8.20 (s, 1H).

13d) 1-tert-Butyloxycarbonyl-2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtamido)-5-Indole carboxylate de méthyle

[0082] Le dérivé bromométhyle obtenu à l'exemple 13c (9g, 16,1 mmoles) est dissout dans du THF anhydre (100ml). On ajoute à cette solution 5g (19,3 mmoles de triphénylphosphine. On chauffe la réaction à reflux pendant 4 h. On ajoute alors 2,94g (19,3 mmoles) de diazabicyclo-undécène à température ambiante et laisse agiter à cette température pendant une heure.

Le milieu réactionnel est versé dans l'eau, extrait par du dichlorométhane, lavé, séché et évaporé. Ce résidu est chromatographié sur silice dans l'éluant CH₂Cl₂ / heptane, 60 :40 pour conduire à 4,8g (65%) du résidu attendu sous forme d'un solide blanc fondant à 125-130°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (s, 9H); 1,31 (s, 12H); 1,72 (s, 4H); 3,95(s, 3H); 6,59(s, 1H); 7,13(dd, J = 1,5 / 8 Hz, 1H); 7,3 (m, 2H); 8,01 (dd, J = 1,7 / 9 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 11 Hz, 1H); 8,28 (d, 1,7Hz, 1H).

13e) Acide 2-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-5-Indole carboxylique

[0083] Une solution de 1,85g(4mmoles) de l'ester méthylique sont traités par 1,6g(40mmoles) de soude dans 25ml de méthanol. Le milieu réactionnel est chauffé 13h à reflux puis est laissé 15h à température ambiante. Après évaporation du méthanol, le résidu est repris dans l'eau puis est acidifié. On extrait par de l'éther éthylique, lave à l'eau sèche et évapore pour obtenir après trituration dans l'heptane, 1,34g (96%) d'une poudre blanche fondant à 265°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1,27(s, 6H); 1,34(s, 6H); 1,67 (s, 4H); 7,0(s, 1H); 7,4 (d, J = 8Hz, 1H); 7,45 (d, J = 8Hz, 1H); 7,62 (dd, J = 1,5 / 8,2Hz, 1H); 7,73 (dd, J = 1,5 / 8,5Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 8,2(s, 1H); 11,82(s, 1H).

B. EXEMPLES DE FORMULATION**1) VOIE ORALE****[0084]**

(a) On prépare la composition suivante sous la forme d'un comprimé de 0,8 a

Composé de l'exemple 1	0,005 g
Amidon prégélatinisé	0,265 g
Cellulose microcristalline	0,300 g
Lactose	0,200 g
Stéarate de magnésium	0,030 g

Pour le traitement de l'acné, on administre à un individu adulte 1 à 3 comprimés par jour pendant 3 à 6 mois selon la gravité du cas traité.

(b) On prépare une suspension buvable, destinée à être conditionnée en ampoules de 5 ml

Composé de l'exemple 2	0,050 g
Glycérine	0,500 g
Sorbitol à 70 %	0,500 g
Saccharinate de sodium	0,010 g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
Arôme q.s.	
Eau purifiée q.s.p	5 ml

Pour le traitement de l'acné, on administre à un individu adulte 1 ampoule par jour pendant 3 mois selon la gravité du cas traité.

(c) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

Composé de l'exemple 3	0,025 g
------------------------	---------

(suite)

Amidon de maïs	0,060 g
Lactose q.s.p.	0,300 g

Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

[0085] Dans le traitement du psoriasis, on administre à un individu adulte, 1 gélule par jour pendant 30 jours.

2) VOIE TOPIQUE

[0086]

(a) On prépare la crème Eau-dans l'Huile non ionique suivante :

Composé de l'exemple 4	0,100 g
Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles raffinés, vendu par la Société BDF sous la dénomination "Eucérine anhydre"	39,900 g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
Eau déminéralisée stérile q.s.p.	100,000 g

Cette crème est appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 jours.

(b) On prépare un gel en réalisant la formulation suivante :

Composé de l'exemple 5	0,050 g
Erythromycine base	4,000 g
Butylhydroxytoluène	0,050 g
Hydroxypropylcellulose vendue par la société Hercules sous le nom de "KLUCEL HF"	2,000 g
Ethanol (à 95°) q.s.p.	100,000 g

Ce gel est appliqué sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

(c) On prépare une lotion antiséborrhéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Composé de l'exemple 6	0,030 g
Propylène glycol	5,000 g
Butylhydroxytoluène	0,100 g
Ethanol (à 95°) q.s.p.	100,000 g

Cette lotion est appliquée deux fois par jour sur un cuir chevelu séborrhéique et on constate une amélioration significative dans un délai compris entre 2 et 6 semaines.

(d) On prépare une composition cosmétique contre les effets néfastes du soleil en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Composé de l'exemple 7	1,000 g
Benzylidène camphre	4,000 g
Triglycérides d'acides gras	31,000 g
Monostéarate de glycérol	6,000 g
Acide stéarique	2,000 g
Alcool cétylique	1,200 g

(suite)

Lanoline	4,000 g
Conservateurs	0,300 g
Propylène glycol	2,000 g
Triéthanolamine	0,500 g
Parfum	0,400 g
Eau déminéralisée q.s.p.	100,000 g

Cette composition est appliquée quotidiennement, elle permet de lutter contre le vieillissement photoinduit.

(e) On prépare la crème Huile dans l'Eau non ionique suivante :

Composé de l'exemple 8	0,500 g
Vitamine D3	0,020 g
Alcool cétylique	4,000 g
Monostéarate de glycérol	2,500 g
Stéarate de PEG 50	2,500 g
Beurre de Karité	9,200 g
Propylène glycol	2,000 g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
Eau déminéralisée stérile q.s.p.	100,000 g

Cette crème est appliquée sur une peau psoriasique 1 à 2 fois par jour pendant 30 Jours.

(f) On prépare un gel topique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Composé de l'exemple 9	0,050 g
Ethanol	43,000 g
a -tocophérol	0,050 g
Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination "Carbopol 941" par la société "Goodrich"	0,500 g
Triéthanolamine en solution aqueuse à 20 % en poids	3,800 g
Eau	9,300 g
Propylène glycol qsp	100,000 g

Ce gel est appliqué dans le traitement de l'acné 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

(g) On prépare une lotion capillaire anti-chute et pour la repousse des cheveux en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Composé de l'exemple 10	0,05 g
Composé vendu sous la dénomination "Minoxidil"	1,00 g
Propylène glycol	20,00g
Ethanol	34,92 g
Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	40,00 g
Butylhydroxyanisole	0,01 g
Butylhydroxytoluène	0,02 g
Eau qsp	100,00 g

On applique cette lotion 2 fois par jour pendant 3 mois sur un cuir chevelu ayant subi une chute de cheveu importante.

(h) On prépare une crème anti-acnéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 12	0,050 g
	Acide rétinolique	0,010 g
5	Mélange de stéarates de glycérol et de polyéthylène glycol (75 moles) vendu sous le nom de "Gelot 64" par la société "GATTEFOSSE"	15,000 g
	Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyde d'éthylène vendue sous le nom de "Labrafil M2130 CS" par la société "GATTEFOSSE"	8,000 g
10	Perhydrosqualène	10,000 g
	Conservateurs	qs
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	8,000 g
	Sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétracétique	0,050 g
15	Eau purifiée qsp	100,000 g

Cette crème est appliquée sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines.

(i) On prépare une crème huile dans l'eau en réalisant la formulation suivante :

	Composé de l'exemple 13	0,020 g
	17-valérate de bétaméthasone	0,050 g
	S-carboxyméthyl cystéine	3,000 g
25	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g
30	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Géléol" par la société "GATTEFOSSE"	4,200 g
	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020 g
	Alcool cétostéarylique	6,200 g
35	Conservateurs	q.s.
	Perhydrosqualène	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
40	Triéthanolamine (99 % en poids)	2,500 g
	Eau q.s.p.	100,000 g

Cette crème est appliquée 2 fois par jour sur une peau atteinte de dermatose pendant 30 jours.

(j) On prépare la crème de type huile dans l'eau suivante :

	Acide lactique	5,000 g
	Composé de l'exemple 11	0,020 g
50	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Géléol" par la société "GATTEFOSSE"	4,200 g
55	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020 g

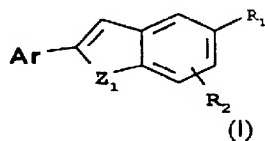
(suite)

Alcool cétostéarylique	6,200 g
Conservateurs	q.s.
Perhydrosqualène	18,000g
Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" . par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
Eau q.s.p.	100,000 g

Cette crème est appliquée 1 fois par jour, elle aide à lutter contre le vieillissement qu'il soit photoinduit ou chronologique.

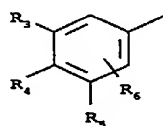
Revendications

1. Composés, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :

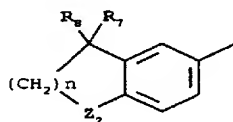


dans laquelle :

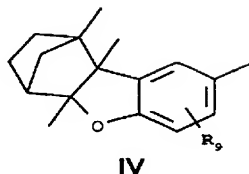
Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (II)-(IV) suivantes:



R₃, R₄, R₅, et R₆ ayant les significations données ci-après,



n, Z₂, R₇ et R₈ ayant les significations données ci-après,



R_9 ayant la signification donnée ci-après,

Z_1 représente un atome d'oxygène, de soufre ou le radical NR' ,
 R' ayant la signification donnée ci-après,

Z_2 représente $C(R_7R_8)$, O, NR' , S, SO, ou SO_2 ,
 R_7 , R_8 , R' ayant les significations données ci-après,

R_1 représente

- (i) un radical $-CH_3$,
- (ii) un radical $-(CH_2)_m-O-R_{10}$,
- (iii) un radical $-CH_2-O-CO-R_{11}$,
- (iv) un radical $-(CH_2)_x-CO-R_{12}$,
- (v) un radical $-(CH_2)_x-CO-OR_{13}$

R_{10} , R_{11} , R_{12} et R_{13} , m, x et t ayant les significations données ci-après,

R_2 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkoxy linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone, ou un radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$,

R_3 et R_5 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou un radical cycloalkyle,

avec les conditions suivantes :

- R_3 et R_5 ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène,
- lorsque R_3 ou R_5 représente un radical adamantyl alors Z_1 est différent d'un atome d'oxygène,

R_4 représente un radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$, un radical $-(Y)_q-(CH_2)_s-R_{14}$, un radical $-(CH_2)_z-Y-(CH_2)_s-R_{14}$, ou un radical $-CH=CH-(CH_2)_w-R_{14}$,

Y et R_{14} ayant les significations données ci-après,

q, z, s, w, identiques ou différents ayant les significations données ci-après,

R_8 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkoxy linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone ou un radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$,

R_7 et R_8 identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur,

R_9 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkoxy linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone, ou un radical $-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$,

R_{10} représente un hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R_{11} représente un radical alkyle inférieur,

R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical $-N(R'', R''')$,
 R'' et R''' ayant les significations données ci-après,

R_{13} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono- ou polyhydroxyalkyle,

R_{14} représente un radical choisi parmi :

- (i) un atome d'hydrogène,
- (ii) un radical alkyle inférieur,
- (iii) un radical alkényle,
- (iv) un radical alkynyle,
- (v) un radical cycloaliphatique ayant de 3 à 6 atomes de carbone,
- (vi) un radical mono ou polyhydroxyalkyle, les groupements hydroxyles pouvant optionnellement être protégés sous forme de méthoxy, acétoxy ou acétonide,
- (vii) un radical $CO-R_{12}$,
- (viii) un radical $COO-R_{13}$,
- (ix) un radical hydroxyle, un radical $O-R_{15}$ ou $O-CO-R_{15}$, à la condition que R_4 représente le radical $-(Y)_q-$ $(CH_2)_s-R_{14}$ avec q est égal à 0,

Y, et R_{15} ayant les significations données ci-après,
q et s ayant les significations données ci-après,

R_{15} représente un radical alkyle inférieur,

R' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un groupement protecteur de la fonction amine,

R'' et R''' identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, ou encore, R'' et R''' pris ensemble, forment un hétérocycle,

Y représente S, O ou $S(O)_t$,
t ayant la signification donnée ci-après,

m représente un nombre entier pouvant prendre une valeur allant de 0 à 2,
n représente un nombre entier pouvant prendre la valeur 1 ou 2,
q représente un nombre entier pouvant prendre la valeur 0 ou 1,
s représente un nombre entier pouvant prendre une valeur entière allant de 0 à 12,
t représente un nombre entier pouvant prendre une valeur allant de 0 à 3,
w représente un nombre entier pouvant prendre une valeur entière allant de 0 à 10,
x représente un nombre entier pouvant prendre une valeur allant de 0 à 2,
z représente un nombre entier pouvant prendre la valeur 1, 2 ou 3, et les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, de zinc, d'une amine organique, d'un acide minéral ou organique.

3. Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, n-butyle ou tertibutyle.

4. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que le radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des atomes d'halogène ou un ou des radicaux hydroxyles correspond à un radical adamantyle ou un radical 1-méthylcyclohexyle.

5. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux monohydroxyalkyles sont choisis parmi les radicaux 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

6. Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis parmi les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

7. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétéro-cycliques sont choisis dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou par un mono ou polyhydroxyalkyle.
- 5 8. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)furanne carboxylate de méthyle,
 - 10 - Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique,
 - 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylate de méthyle,
 - Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-2-naphthyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylique,
 - 15 - Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-2-naphthyl)-5-indole carboxylique,
 - 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-2-naphthyl)-5-indole carboxylate de méthyle,
 - 20 - Acide 2-(1,2,3,4,4a,9b-Hexahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophene-5-carboxylique,
 - 2-(1,2,3,4,4a,9b-Hexahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-benzo(b)thiophene-5-carboxylate de méthyle,
 - 25 - Acide 2-(1,2,3,4,4a,9b-Hexahydro-1,4a,9b-triméthyl-1,4-méthanodibenzofuran-8-yl)-benzo(b)furanne-5-carboxylique ;
 - Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-3-méthoxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique,
 - 30 - Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-3-méthoxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylique,
 - Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-3-n-propyloxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)thiophene carboxylique,
 - 35 - Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-3-n-propyloxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique,
 - Acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8,-tetraméthyl-3-n-heptyloxy-2-naphtyl)-5-benzo(b)furanne carboxylique,
9. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins des, et de préférence toutes les, caractéristiques suivantes :
- R₁ est un radical -(CH₂)_x-CO-R₁₂ ou -(CH₂)_x-CO-O-R₁₃
 - R₂ est un hydrogène
 - Z₁ est un atome d'oxygène ou de soufre
 - 45 - Ar est soit choisi parmi le radical IV dans lequel :
 - R₉ est un atome d'hydrogène
 - 50 ou le radical III dans lequel :
 - Z₂ est un radical C(R₇, R₈)
 - n=2
- 55 10. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.
11. Composés selon la revendication 10 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notam-

ment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle; pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal); pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation; pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que les verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires; pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène; pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies; pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique; pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie cutanée, pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures; pour favoriser la cicatrisation, pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyper séborrhée de l'acné ou la séborrhée simple; pour le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocyaires; pour le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite, pour le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général; pour la prévention ou le traitement de l'alopecie; pour le traitement d'affections dermatologiques à composante immunitaire; pour le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose, pour le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

12. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9.
13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 9 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.
14. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9.
15. Composition selon la revendication 14, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 9 est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.
16. Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 14 ou 15 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

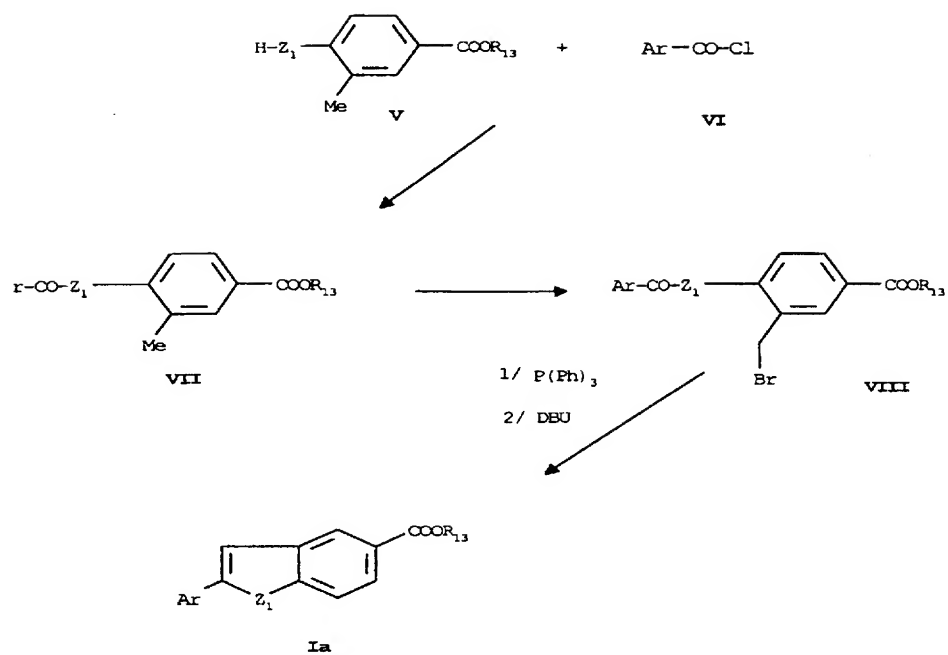


Figure 1

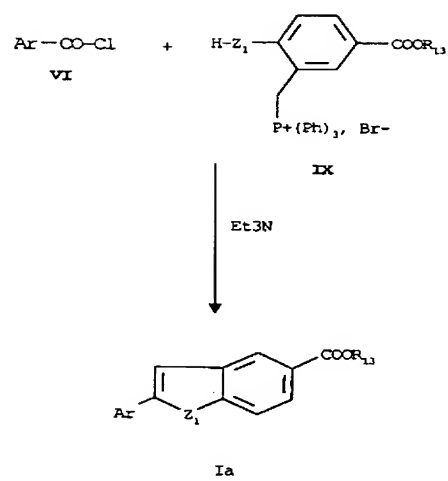


Figure 2

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 99 40 1251

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	WO 97 29100 A (CIRD ; DIAZ PHILIPPE (FR); CHARPENTIER BRUNO (FR)) 14 août 1997 (1997-08-14) * revendications *	1-16	C07D307/79 C07D333/54 C07D307/80 C07D333/56 C07D209/08 C07D409/04 A61K31/34
A	FR 2 756 561 A (CIRD GALDERMA) 5 juin 1998 (1998-06-05) * revendications *	1-16	
A	WO 98 01132 A (CIRD GALDERMA) 15 janvier 1998 (1998-01-15) * revendications *	1-16	
A	WO 97 44338 A (PHARMACIA & UPJOHN SPA ; FANCELLI DANIELE (IT); SEVERINO DINO (IT);) 27 novembre 1997 (1997-11-27) * page 17 - page 20; revendications *	1	
A	FR 2 512 446 A (DEGUSSA) 11 mars 1983 (1983-03-11) * revendications *	1-12	
A	EP 0 406 734 A (HOECHST ROUSSEL PHARMA) 9 janvier 1991 (1991-01-09) * revendications *	1-12	C07D A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 6 septembre 1999	Examineur Chouly, J
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : amorce-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

EPO FORM 1503 03 82 (P4C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 99 40 1251

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

06-09-1999

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9729100	A	14-08-1997	FR 2744452 A	08-08-1997
			AU 706614 B	17-06-1999
			AU 1727797 A	28-08-1997
			BR 9702074 A	26-05-1998
			CA 2215470 A	14-08-1997
			EP 0823903 A	18-02-1998
			NZ 328874 A	29-06-1999
FR 2756561	A	05-06-1998	AU 5326098 A	29-06-1998
			EP 0882033 A	09-12-1998
			WO 9824778 A	11-06-1998
WO 9801132	A	15-01-1998	AU 3648597 A	02-02-1998
			EP 0920312 A	09-06-1999
			NO 990066 A	08-03-1999
WO 9744338	A	27-11-1997	EP 0858454 A	19-08-1998
			US 5919955 A	06-07-1999
FR 2512446	A	11-03-1983	AT 379150 B	25-11-1985
			AT 147784 A	15-04-1985
			AT 379149 B	25-11-1985
			AT 337982 A	15-04-1985
			BE 894332 A	07-03-1983
			CA 1185609 A	16-04-1985
			CH 657123 A	15-08-1986
			DD 211339 A	11-07-1984
			DE 3232968 A	09-06-1983
			DK 404282 A,B,	11-03-1983
			EG 15840 A	30-06-1986
			FI 823125 A,B,	11-03-1983
			GB 2111478 A,B	06-07-1983
			IT 1198440 B	21-12-1988
			JP 1432667 C	24-03-1988
			JP 58057361 A	05-04-1983
			JP 62037621 B	13-08-1987
			JP 62252765 A	04-11-1987
			JP 3017833 B	11-03-1991
			JP 62252766 A	04-11-1987
			NL 8203512 A	05-04-1983
			PT 75526 A,B	01-10-1982
			SE 453292 B	25-01-1988
			SE 8205105 A	08-09-1982
			US 4543360 A	24-09-1985
			US 4661511 A	28-04-1987
			YU 202382 A	30-06-1985

EPO FORM P446

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 99 40 1251

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

06-09-1999

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2512446 A		YU 225584 A	30-06-1985
		ZA 8206637 A	27-06-1984
EP 0406734 A	09-01-1991	US 5166170 A	24-11-1992
		AU 5801990 A	03-01-1991
		CA 2020298 A	04-01-1991
		JP 3044370 A	26-02-1991
		PT 94573 A	20-03-1991
		US 5214059 A	25-05-1993

EPO FORM P446

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82